

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047337

(13) B1

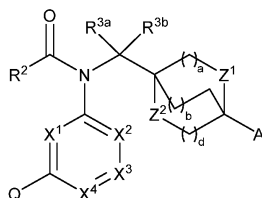
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |            |               |  |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2024.07.05 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 217/06</i> (2006.01)<br><i>C07D 403/12</i> (2006.01)<br><i>C07D 413/12</i> (2006.01)<br><i>C07D 413/14</i> (2006.01)<br><i>C07D 417/12</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/427</i> (2006.01)<br><i>A61P 3/06</i> (2006.01)<br><i>A61P 13/00</i> (2006.01)<br><i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     | 202192276  |               |  |
| (22) Дата подачи заявки               | 2020.02.14 |               |  |

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

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| (31) 62/806,066  | (56) WO-A1-2018170166 |
| (32) 2019.02.15  | WO-A1-2018170182      |
| (33) US  |                       |
| (43) 2021.11.26  |                       |
| (86) PCT/US2020/018203   |                       |
| (87) WO 2020/168143 2020.08.20   |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ<br>КОМПАНИ (US)  |                       |
| (72) Изобретатель:<br>Уокер Дин А. (US), Нара Сушил<br>Джетхананд, Черуку Сринивас,<br>Саркунам Кандхасами, Джайпури<br>Фироз Али, Тхангавел Соодамани,<br>Нарайян Ришикеш, Бандредди Субба<br>Редди, Джоги Сринивас, Катхи Паван<br>Кальян (IN) |                       |
| (74) Представитель:<br>Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,<br>Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,<br>Костюшенкова М.Ю. (RU)  |                       |

## (57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли, где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Эти соединения модулируют активность фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, в качестве агонистов. Также, раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и применение указанных соединений для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные нарушения.

B1

047337

047337

B1

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

В заявке на данный патент испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/806066, поданной 15 февраля 2019 г., полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

### Описание изобретения

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

FXR или NR1H4 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, член 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию конкретных генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, во всех отделах желудочно-кишечного тракта, толстой кишке, яичниках, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и желчном дереве у людей. FXR образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и связывается со специфическими элементами ответа в целевых генах, чтобы регулировать транскрипцию генов (B. M. Forman et al., *Cell* 1995; 81: 687; W. Seol et al., *Mol. Endocrinol.* 1995; 9: 72). Гетеродимер FXR/RXR обычно связывается с инвертированным повтором консенсусной гексануклеотидной последовательности (AGGTCA), разделенной одним нуклеотидом, то есть последовательностью IR-1. Соответствующими физиологическими лигандами FXR являются желчные кислоты, включая хенодесоксихолевую кислоту и ее конъюгат с таурином (D. J. Parks et al., *Science* 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., *Science* 1999; 284: 1362). Активация FXR регулирует экспрессию нескольких генов, которые кодируют ферменты и переносчики, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что приводит к общему снижению общего количества эндогенных желчных кислот в петле отрицательной обратной связи. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов, повышая экспрессию цитокина Fibroblast Growth Factor 15 (грызуны) или 19 (приматы), что также может способствовать регуляции концентраций желчных кислот (Holt et al., *Genes Dev.* 2003; 17: 1581; Inagaki et al., *Cell Metab* 2005; 2: 217). Следовательно, FXR считается главным регулятором гомеостаза желчных кислот.

Одним из применений агонистов FXR является лечение заболеваний, при которых нарушена регуляция желчных кислот, включая холестатические заболевания (например, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), которые могут приводить к фиброзу, циррозу, холангиокарциноме, гепатоцеллюлярной карциноме, печеночной недостаточности и смерти. Хотя повышенные концентрации желчных кислот в печени оказывают вредное воздействие, желчные кислоты также влияют на микрофлору и целостность тонкого кишечника. Нарушение оттока желчи у людей или грызунов вызывает распространение кишечных бактерий и повреждение слизистой оболочки, что может привести к бактериальной транслокации через слизистый барьер и системной инфекции (Berg, *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149-154). У мышей, лишенных FXR, повышен уровень бактерий в подвздошной кишке и нарушен эпителиальный барьер, в то время как активация кишечного FXR играет важную роль в предотвращении избыточного бактериального роста и поддержании целостности кишечного эпителия (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920-3925). Со временем у мышей с нулевым FXR спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть устранено путем избирательной повторной активации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., *Hepatology* 61: 161-170). Фармакологическая активация FXR с помощью низкомолекулярного агониста или трансгенная экспрессия FXR в кишечнике может нормализовать концентрацию желчных кислот, уменьшать клеточную пролиферацию в желчных протоках печени и уменьшать инфильтрацию воспалительных клеток, область некроза и фиброз печени в моделях холестаза на грызунах (Liu et al., *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1678-1687; Modica et al., *Gastroenterology.* 2012; 142: 355-365). Некоторые из этих положительных эффектов, наблюдаемых в доклинических моделях холестаза, были транслированы на пациентов-людей, и агонист FXR, обетихолевая кислота (OCA или OCALIVA™), был одобрен для лечения первичного билиарного цирроза (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

Помимо контроля гомеостаза желчных кислот, агонисты FXR регулируют печеночную экспрессию сотен генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина и липидов, гомеостазе глюкозы, воспалении, хемотаксисе и апоптозе среди других путей (Zhan et al., *PLoS One* 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., *J Hepatol* 2016; 64: 1158-1166). В соответствии с этими широкими эффектами на экспрессию генов, агонисты FXR также исследовали на доклинических моделях фиброза, рака, воспалительных заболеваний и метаболических нарушений, включая дислипидемию, ожирение, диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и метаболический синдром (Crawley, *Expert Opin. Ther. Patents* 2010; 20:1047-1057).

Агонисты FXR также изучали в клинических испытаниях на людях для лечения NAFLD, более запущенной формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и связанных с ними осложнений. NAFLD является одной из наиболее частых причин хронического заболевания печени в современном мире (Vernon et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285). Факторы риска развития NAFLD включают ожирение, сахарный диабет 2 типа (T2DM), резистентность к инсулину, гипертензию

и дислипидемию. В 6-недельном клиническом исследовании у T2DM пациентов с NAFLD агонист FXR ОСА статистически значимо улучшила чувствительность к инсулину и снизила массу тела, продемонстрировав благоприятные эффекты на некоторые из этих факторов риска (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает гистологические данные о стеатозе печени, воспалении и баллонирующей дегенерации с различной степенью перипеллюлярного фиброза (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61:1392-1405). В 72-недельном клиническом исследовании с участием пациентов с NASH ОСА статистически значимо улучшила стеатоз печени, лобулярное воспаление, баллонирование гепатоцитов и фиброз по данным оценки с помощью гистологических анализов образцов ткани печени, взятых методом биопсии (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Эти данные также дают основание предположить, что агонисты FXR могут оказывать положительное влияние на клинические результаты, учитывая, что NASH является второй ведущей причиной гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и трансплантации печени в США (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

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

#### **Краткое описание изобретения**

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

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

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

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

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

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

#### **Краткое описание чертежей**

Изобретение проиллюстрировано путем обращения на сопровождающие чертежи, описанные ниже.

На фиг. 1 показана общая схема 12 реакции.

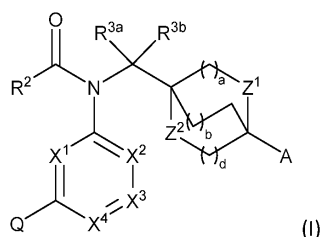
На фиг. 2 показана общая схема 13 реакции.

На фиг. 3 показана общая схема 15 реакции.

#### **Подробное описание изобретения**

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

Первый аспект настоящего изобретения обеспечивает соединение формулы (I):



(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

Q представляет собой фенил, замещенный 0-1 R<sup>1</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой CH;

X<sup>2</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>3</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>4</sup> представляет собой CH; при условии, что 0 или 1 из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой N;

Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> независимо представляют собой CH<sub>2</sub> или O; при условии, что по меньшей мере один из Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>;

A представляет собой оксадиазолил или пиридинил, замещенный R<sup>4a</sup>;

a равно 1;

b равно 1;

d равно 1;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил), =O, дифторциклобутил, фторбицикло[1.1.1]пентил, оксетанил, метилоксетанил, пиридинилтетрагидропиранил или циклопропил, замещенный 0-1 заместителем, выбранным из гидроксила, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -NHC(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой:

(i) C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> алкокси или -NH(C<sub>1-6</sub> алкил), где каждый из указанных алкила и алкокси замещен 0-4 R<sup>2a</sup>; или

(ii) C<sub>3-5</sub> циклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>2b</sup>;

R<sup>2a</sup> независимо представляет собой галоген, циано или гидроксил;

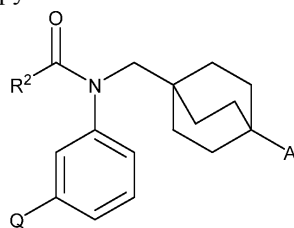
R<sup>2b</sup> независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> алкокси, где алкил замещен 0-6 R<sup>2a</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>; и

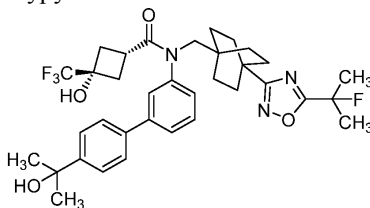
R<sup>3b</sup> представляет собой водород; и

R<sup>4a</sup> представляет собой циано, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), циклопропил, фторциклопропил, метилциклопропил, цианоциклопропил, трифторметилциклопропил, дифторциклопропил, метилоксетанил, тетрагидропиранил или фторбицикло[1.1.1]пентил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:

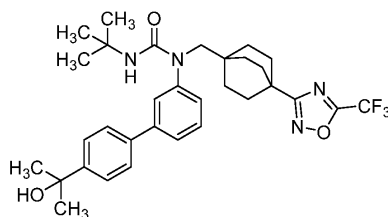


В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:

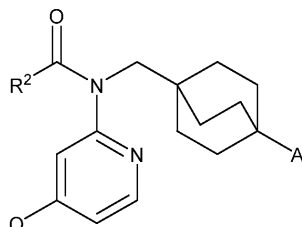


В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



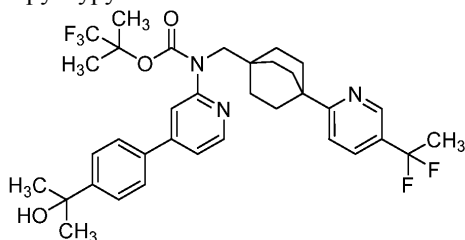


В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:

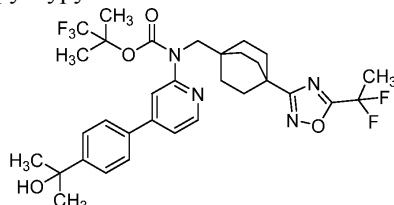


В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой пиридинил, замещенный R<sup>4a</sup>.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



В одном варианте осуществления обеспечено соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



В одном варианте осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

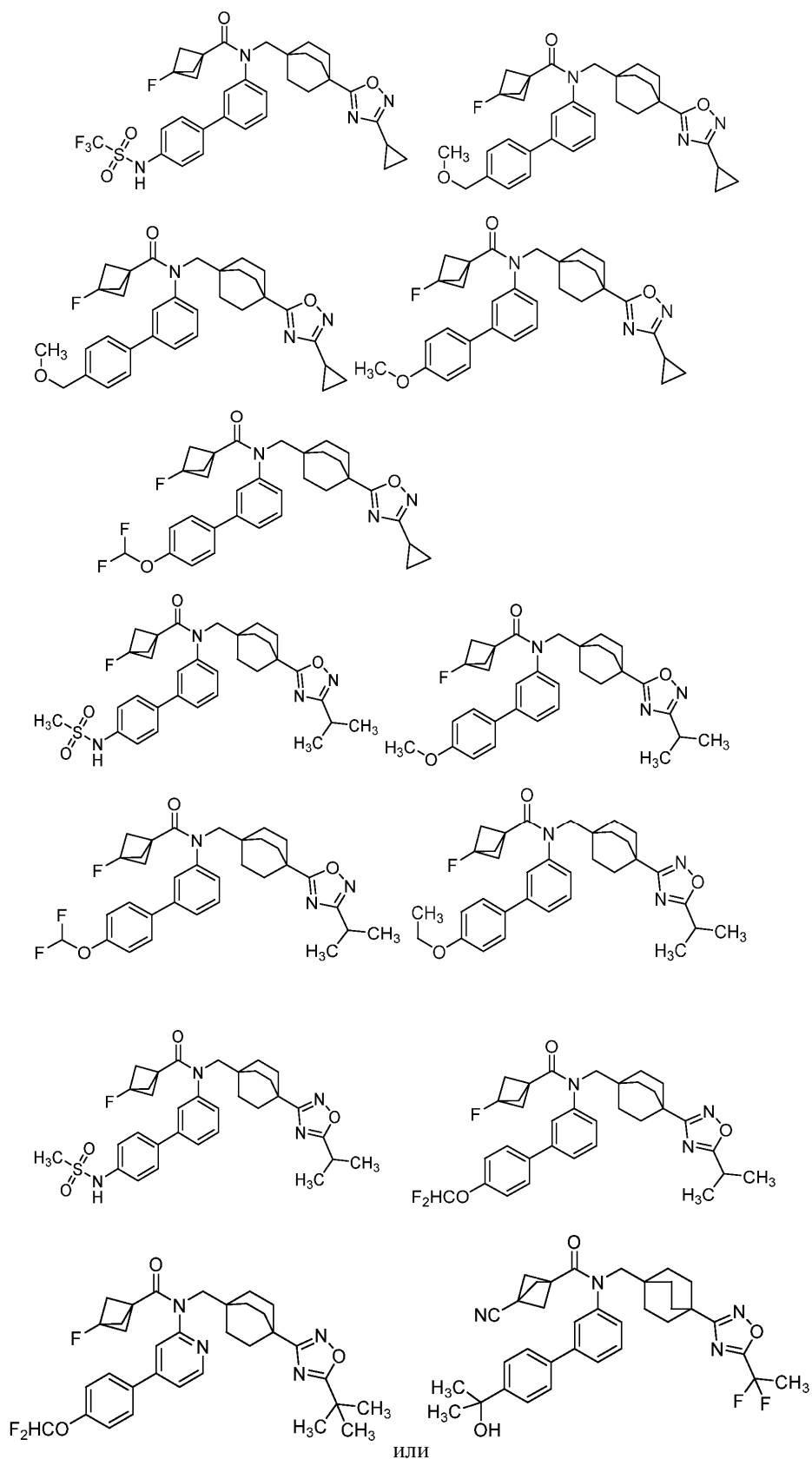
В одном варианте осуществления обеспечено применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения патологического фиброза, рака, воспалительных нарушений, метаболических или холестатических нарушений.

В одном варианте осуществления обеспечено применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.

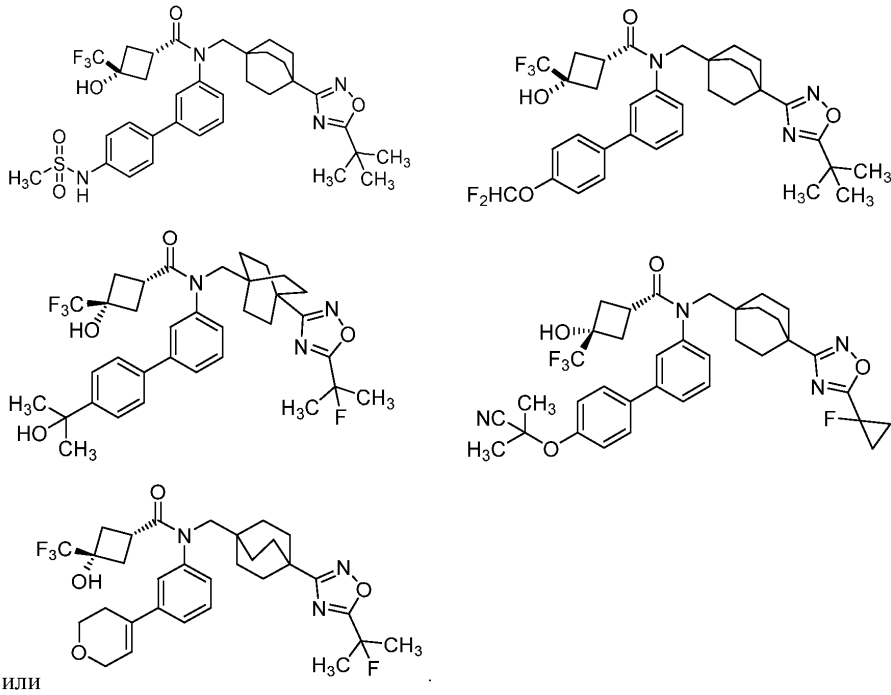
В одном варианте осуществления обеспечено применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза (PBC).

В одном варианте осуществления обеспечено применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения идиопатического фиброза легких (IPF).

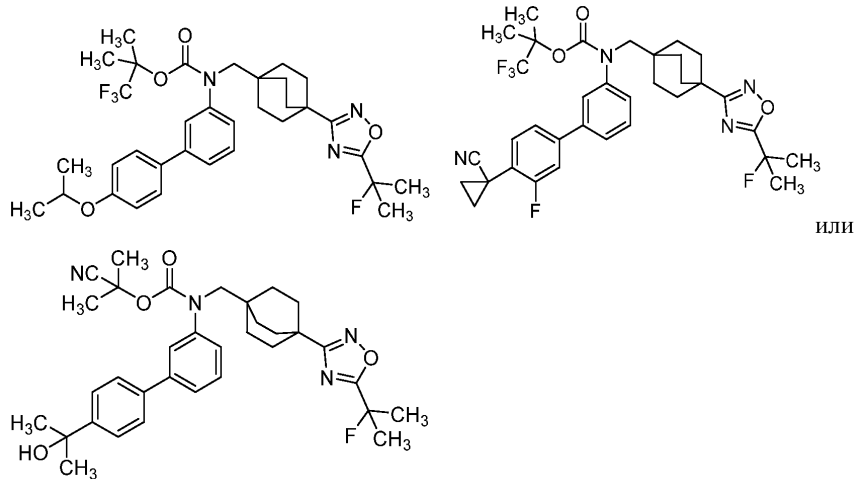
Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанное соединение представляет собой:



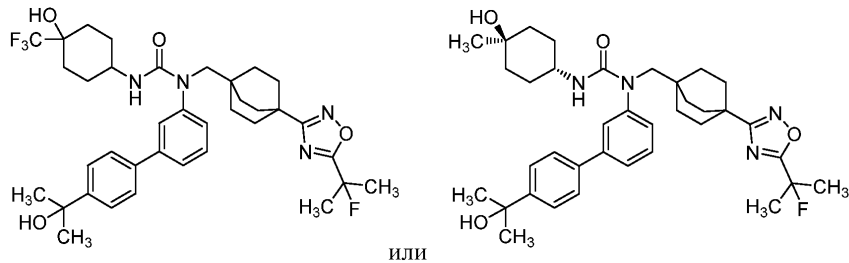
Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанное соединение представляет собой:



Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанное соединение представляет собой:



Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанное соединение представляет собой:



В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом указанное соединение представляет собой:

- N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)изобутирамид (1);
- N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид (2);
- N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (3);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(диформетил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (4);
- (1s,3s)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (6);
- 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (7);
- 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-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (8);
- (1s,3s)-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-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (9);
- 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-дифторциклобутан-1-карбоксамид (10);
- 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-дифторциклопентан-1-карбоксамид (11);
- этил 2-(3-(3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (12);
- этил 2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (13);
- N-(3-(4-(хлорметил)оксазол-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (14);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (15);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (16);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметил)-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (17);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид (18);

(1S,3S)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (19);

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)циклобутанкарбоксамид (20);

(1S,3S)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-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)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (24);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксиоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (25);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (26);

- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (27);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(диформетил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (28);
- этил 4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилат (29);
- N-(3-(2-(хлорметил)тиазол-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (30);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (31);
- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (32);
- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксамид (33);
- 3-Фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (34);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (35);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (36);
- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (37);
- (1S,3S)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-гидрокси-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(триформетил)циклобутан-1-карбоксамид (38);

- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопентан-1-карбоксамид (39);
- 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (40);
- 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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (41);
- (1s,3s)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (42);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (43);
- 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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (44);
- N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (45);
- (цис)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)-3-гидрокси-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (46);
- N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (47);
- N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклобутанкарбоксамид (48);
- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид (49);
- N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (50);

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксioxазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (51);

3-фтор-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (52);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикл [2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (53);

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)циклобутанкарбоксамид (54);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (55);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметил)-N-(3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (56);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (57);

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)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (58);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (59);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (60);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (61);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (62);



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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (63);

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)-циклобутанкарбоксамид (64);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (65);

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)циклобутанкарбоксамид (66);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (67);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (68);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (69);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (70);

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)-циклобутанкарбоксамид (71);

N-((4-(3-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (72);

N-((4-(3-(циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(диформетил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (73);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид (74);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (75);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (76);

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)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (77);

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)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (78);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(2-метоксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (79);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (80);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (81);

N-((4-(4-циклопропилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (82);

N-((4-(4-циклопропилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (83);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (84);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (85);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (86);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (87);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (88);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (89);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (90);

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)пирролидин-1-карбоксамид (91);

1-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-неопентилмочевина (92);

(S)-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-(диметиламино)-пирролидин-1-карбоксамид (93);

1-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(1-метилциклопропил)мочевина (94);

1-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-этилмочевина (95);

1-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(4-метоксифенил)мочевина (96);

- N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (97);
- N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (98);
- N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (99);
- 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (100);
- 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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (101);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (102);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(3,3-дифторциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (103);
- N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (104);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (105);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (106);
- N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (107);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (108);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (109);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-гидроксициклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (110);

N-(3-(5-(1-ацетамидоциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (111);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (112);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (113);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (114);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (115);

N-((4-(5-циклопропил-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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (116);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(дифформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (117);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифформетил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (118);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (119);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (120);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (121);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (122);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (123);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (124);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (125);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (126);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (127);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (128);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид (129);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (130);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (131);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (132);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (133);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (134);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (135);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (136);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (137);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (138);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (139);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (140);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (141);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (142);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (143);

N-((1-(4-(1-Цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (144);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (145);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (146);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метоксициклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (147);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метоксипиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (148);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (149);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (150);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-метилтиазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (151);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (152);



N-((4-(3-(трет-бутил)-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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (153);

N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (154);

N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (155);

N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (156);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (157);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (158);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (159);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (160);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (161);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (162);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (163);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (164);

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (165);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (166);

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (167);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (168);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (169);

N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (170);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (171);

N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (172);

N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (173);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (174);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (175);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (176);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (177);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (178);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (179);

3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(3-метилюксестан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метил)-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (180);

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (181);

N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (182);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (183);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (184);

N-(3-(5-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (185);

3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (186);

3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (187);

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (188);

N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (189);

N-(3-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (190);

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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид (191);

(1S,3S)-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)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамид (192);

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)-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-карбоксамид (193);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (194);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (195);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (196);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (197);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(дифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (198);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (199);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (200);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (201);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксамид (202);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (203);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (204);

N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (205);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (206);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (207);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (208);

N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (209);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (210);

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (211);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (212);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (213);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (214);

N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(2-циклопропиллоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (215-216);

N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (217-218);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (219);

3,3-Дифтор-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)циклобутан-1-карбоксамид (220);

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (221);

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (222);

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклобутанкарбоксамид (223);

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклопентанкарбоксамид (224);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (225);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (226);

3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (227);

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (228);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (229);

3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (230);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид (231);

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (232);

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)циклопентанкарбоксамид (233);

3,3-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)циклобутан-1-карбоксамид (234);

3,3-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)циклопентан-1-карбоксамид (235);

(1S,3S)-3-гидрокси-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)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (236);

- 3,3-дифтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид (237);
- 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (238);
- 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(6-метилпиридин-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (239);
- N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид (240);
- 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (241);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (242);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (243);
- 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)циклобутанкарбоксамид (244);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид (245);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (246);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (247);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (248);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (249);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (250);



N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (251);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (252);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (253);

N-(3'-ацетамидо[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (254);

N-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (255);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (256);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (257);

N-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (258);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (259);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (260);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (261);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (262);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (263);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (264);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (265);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (266);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-((трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (267);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-((1-метилэтил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (268);

N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (269);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (270);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (271);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (272);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (273);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (274);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (275);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (276);

N-(3-(бензо[d]тиазол-6-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (277);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (278);

N-(4'-(1-цианоциклопропил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (279);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (280);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (281);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (282);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-этоксипиридазин-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (283);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (284);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (285);

- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (286);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-фторпиридин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (287);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (288);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (289);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (290);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (291);
- N-(3-(6-цианопиридин-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (292);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (293);
- N-(3'-циано-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (294);
- N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-метилпиридазин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (295);
- N-(3'-циано-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (296);
- N-(3-(5-цианопиридин-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (297);
- N-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (298);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3'-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (299);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-метилпиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (300);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (301);

N-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (302);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (303);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (304);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (305);

N-(3-(3-цианоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (306);

N-(3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (307);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (308);

N-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (309);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-метилпиразин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (310);

N-(3-(8-цианохинолин-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (311);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (312);

N-(3-(5-циано-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (313);

N-(3-(7-цианоимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (314);

N-(3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (315);

N-(3-(6-цианотиено[3,2-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (316);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (317);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (318);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(7-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (319);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (320);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метил-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (321);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (322);

N-(3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (323);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (324);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-метилпиридин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (325);

N-(3-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (326);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(7-метилтриазоло[5,4-в]пиридин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (327);

N-(3-(3-циано-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-в]пиридин-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (328);

N-(3-(7-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин-3-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (329);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (330);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-гидроксихиолин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (331);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-оксоиндолин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (332);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (333);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-илметил)-3-фтор-N-(3-(5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (334);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (335);

N-(3-(2-ацетамидоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (336);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (337);

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)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (338);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (339);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(2'-метокси-[4,4'-бипиридин]-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (340);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (341);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (342);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-метоксипиримидин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (343);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (344);

N-((1-(4-(1-Цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (345);



N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (346);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (347);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (348);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (349);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (350);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (351);

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (352);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (353);

N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (354);

3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (355);

3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (356);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (357);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (358);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (359);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (360);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (361);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (362);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (363);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (364);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (365);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (366);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (367);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (368);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (369);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (370);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (371);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-((трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (372);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (373);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (374);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (375);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (376);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (377);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (378);

N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (379);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (380);

N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (381);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (382);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (383);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (384);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (385);

N-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (386);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (387);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (388);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-метилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (389);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (390);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(6-(метоксиметил)пиридин-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (391);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (392);

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(5-метилпиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (393);

N-(3-(5-этилпиримидин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (394);

N-(3-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (395);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (396);

N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (397);

3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (398);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (399);

3-фтор-N-(3-(2-метокси-пиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (400);

N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (401);

3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (402);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (403);

3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (404);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (405);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (406);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (407);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (408);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (409);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (410);

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (411);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (412);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (413);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (414);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (415);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (416);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-морфолинофенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (417);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (418);

3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (419);

3-фтор-N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (420);

3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (421);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (422);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (423);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(4-этоксифенил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (424);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (425);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(6'-этокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (426);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (427);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (428);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (429);

3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (430);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (431);

N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (432);

3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (433);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (434);

3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (435);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (436);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (437);



N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (438);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (439);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (440);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (441);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (442);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (443);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (444);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (445);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-((трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (446);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (447);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-((1-метилэтил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (448);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (449);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (450);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (451);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (452);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этилпиримидин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (453);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-метилпиримидин-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (454);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (455);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (456);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (457);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (458);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (457);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (458);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (459);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (460);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (460);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (462);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (463);

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (464);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (465);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (466); N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (467);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (468);

N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (469);

N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (470);

N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (471);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (472);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (473);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (474);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(4-(метилсульфонамидо)фенил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (475);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(4-этоксифенил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (476);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(6'-этокси-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (477);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (478);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (479);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (480); N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(4-(метилсульфонамидо)фенил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (481);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(4-этоксифенил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (482);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (483);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (484);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (485);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (486);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (487);

3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (488);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (489);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (490);

3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (491);

N-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (492);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (493);

3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (494);

N-(3-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (495);

N-(3-(5-этилпиримидин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (496);

N-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (497);

N-(3-(5-этоксипиримидин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (498);

N-(3-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (499);

3-фтор-N-(3-(5-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-N-((4-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (500);

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)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамид (501);

(1S,3S)-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)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамид (502);

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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид (503);

(1S,3S)-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)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамид (504);

трет-бутил 3-(((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-карбамат (505);

3-амино-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (506);

(1S,3S)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (507);

(цис)-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)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамид (508);

(1S, 3S)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (509);

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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид (510);

(1S,3S)-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)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамид (511);

(цис)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-гидрокси-3-метил-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-циклобутан-1-карбоксамид (512);

(1S,3S)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-гидрокси-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (513);

(1S,3S)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-метокси-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид (514);

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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид (515);

(1S,3S)-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)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (516);

(1S,3S)-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)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамид (517);

(цис)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-метокси-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклобутан-1-карбоксамид (518);

(1S,3S)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклобутан-1-карбоксамид (519);

(1S,3S)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-гидрокси-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (520);

N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (521);

N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (522);

3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (523);

3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)-N-((4-(5-(1-(трифторметил)-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (524);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (525);

N-(3-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (526);

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (527);



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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (528);

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)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (529);

N-(3-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (530);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (531);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(4-этоксифенил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (532);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (533);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(4-(метилсульфонамидо)фенил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (534);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-циклопропилтиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (535);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(6-этокси-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (536);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (537);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (538);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (539);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (540);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (541);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5-этоксипиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (542);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5-этилпиримидин-2-ил)пиридин-2-ил) -3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (543);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (544);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (545);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (546);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(4-(метилсульфонамидо)фенил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (547);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (548);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (549);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (550);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (551);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метоксипиримидин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (552);

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (553);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (554);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (555);

3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (556);

3,3-дифтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (557);

3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил) бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (558);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (559);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (560);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (561);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (562);

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид (563);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (564);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (565);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-3-(дифторметил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид (566);

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид (567);

N-((1-(4-цианофенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (376);

N-((1-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (377);

N-циклопропил-4-((3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид (570);

N-(3-циклопропилфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (571);

N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (572);

N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (573);

N-(3-циклопропил-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (574);

N-(3-(азетидин-1-ил)-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (575);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (576);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метилциклобутан-1-карбоксамид (577);

(цис)-N-(4'-(1-цианоциклопропил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (578);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (579);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (580);

(цис)-N-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (581);

(цис)-N-(4'-(2-цианопропан-2-ил)окси)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (582);

(цис)-N-(4'-(2-цианопропан-2-ил)кси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (583);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (584);

3-циано-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (585);

3-(трет-бутил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина (586);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (587);

(цис)-N-(3-(3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (588);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (589);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гепт-1-ен-2-ил)-фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (590);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4'-(1-цианоциклопропил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат (591);

(цис)-N-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (592);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (593);

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]-пентан-1-карбоксамид (594);

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (595);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(2-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (596);

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(2-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (597);

2-цианопропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) (4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (598);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (599);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (600-601);

изопропил (4-(((цис)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан)-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-карбамат (602);

(цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-N-((4-(трифторметил)сульфонамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид (603);

(цис)-3-гидрокси-N-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-изопропилуреидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (604);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат (605);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)-пиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат (606);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)-карбамат (607);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)-пиридин-2-ил)карбамат (608);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат (609);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат (610);

3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина (611);

3-(трет-бутил)-1-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина (612);

3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-мочевина (613);

1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(спиро[2.3]гексан-5-илметил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)мочевина (614);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-(хлордифторметокси)фенил)пиридин-2-ил) ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат (615);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат (616);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)-карбамат (617);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)карбамат (618);

неопентил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат (619);



1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат (620);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (5-фтор-4-(1-(оксетан-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат (621);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)-пиридин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)карбамат (622);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-карбамат (623);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат (624);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)-пиридин-2-ил)((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат (625);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (626);

тетрагидро-2Н-пиран-4-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат (627);

(цис)-N-(4'-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (628);

(цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил(4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)карбамат (629);

3,3-дифторциклобутил (4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат (630);

4,4-дифторциклогексил (4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат (631);

3-(трифторметил)оксетан-3-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (632);

3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4-фтор-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)мочевина (633);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат (634);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-пиримидин-4-ил)карбамат (635);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-ил)-карбамат (636);

N-(4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензамид (637);

N-(циклопропилсульфонил)-4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксамид (638);

(цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид (639);

(цис)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметокси)-N-(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метилциклобутан-1-карбоксамид (640);

N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гиа-6-азаспиро[3.3]-гептан-6-карбоксамида 2,2-диоксид (641);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((1-метилсульфонил)-циклопропил)метил)мочевина (642);

N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)азетидин-1-карбоксамид (643);

3-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (644);

3-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (646);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-((4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (647);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (648);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-морфолиноэтил)-мочевина (649);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-(2-(1-гидроксициклопентил)этил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (650);

N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (651);

1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)мочевина (652);

3-((транс)-4-(дифторметокси)-4-метилциклогексил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина (653);

(цис)-N-(4'-((1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (654);

(цис)-N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (654A);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-карбамат (655);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (656);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат (657);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат (658);

3-(трет-бутил)-1-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (659);

3-(трет-бутил)-1-(5-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина (660);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)((4-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)карбамат (661);

(цис)-N-(4'-((4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (662);

3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (663);

трет-бутил 4-(3-(3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (663C);

3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)-N-(3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (663D);

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((2S,4S,6S)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)мочевина (664);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-пиримидин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)карбамат (665);

метил 4-2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (665E);

4-(2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пиримидин-4-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота (665F);

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-пиримидин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)карбамат (665G); или

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)карбамат (666).

## II. Фармацевтические композиции, терапевтическое применение и комбинации.

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

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

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

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

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ вызывания агонистического эффекта на фарнезоидный X-рецептор (FXR) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанное с нарушением функции FXR, включает патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболиче-

ские или холестатические нарушения.

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

В других вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рост солидной опухоли или неоплазию. В других вариантах осуществления рак включает метастазы опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак поражает печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстую кишку, почки, предстательную железу, мочевого пузырь, кровь, кость, головной мозг, молочную железу, центральную нервную систему, шейку матки, толстую кишку, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовые пути, голову, гортань, легкое, мышечную ткань, шею, слизистая оболочка полости рта или носа, яичник, поджелудочную железу, кожу, селезенку, желудок, яичко или щитовидную железу. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

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

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые можно предупредить или лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение кровотока в печени, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), нарушение секреции поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, нейропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, индуцированную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, болезнь Крона или системную красную волчанку; образование келоидов в результате неправильного заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического агента.

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

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

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и

второго терапевтических агентов, при этом первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению.

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

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

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

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, из следующих терапевтических агентов: ингибиторы рецептора TGF $\beta$  (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF $\beta$  (например, пирфенидон), ингибиторы киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело против интегрина  $\alpha$ v $\beta$ 6 (например, 3G9), рекомбинантный человеческий пентраксин-2, рекомбинантный сывороточный амилоид Р человека, рекомбинантное антитело человека против TGF $\beta$ -1, -2 и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, мацитентан), интерферон гамма, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец (III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист рецептора тахикинина NK1 (например, Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-Substance P), Cintredekin Besudotox, рекомбинантная ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1 каппа, селективное в отношении лиганда 2 СС-хемокина (например, карлумаб, ССХ140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как антагонисты мускариновых рецепторов (например, тиотропий, ипатропия бромид), агонисты  $\beta$ 2 адренорецепторов (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин и пимецин) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчных путей и почек, безалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, полезные для лечения таких фиброзных состояний, включают, но без ограничения, агонисты FXR (например, ОСА, GS-9674 и LJM452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринол, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонвертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспаз (например, эмриказан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрина  $\alpha$ v (например, абитузумаб) и конъюгаты желчная кислота/жирная кислота (например, арамхол). Агонисты FXR различных вариантов осуществления настоящего изобретения также можно применять в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, цениквивирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В еще одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению для любого из описанных в настоящем документе применений можно вводить любым подходящим путем, например, перорально с помощью таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или высвобождением в опреде-

ленное время), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции, или с помощью методов инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистые оболочки полости носа, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Их можно вводить отдельно, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консервирующие агенты, наполнители, регуляторы потока, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащающие агенты, ароматизирующие агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и дозирующие агенты, в зависимости от характера режима введения и дозированных форм. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, но без ограничения: тип и природу составляемого активного агента; субъекта, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990).

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

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

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, в случае применения для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в сутки, предпочтительно от около 0,01 до около 1000 мг в сутки, и наиболее предпочтительно от около 0,01 до около 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единой суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности именуемые в настоящем документе фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой.

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

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по



настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу №1.

Типичный препарат для инъекций получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической сушки вымораживанием и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора, чтобы получить препарат для инъекций.

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

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

В частности, когда они представлены в виде единой дозированной единицы, существует вероятность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единую дозированную единицу, их составляют таким образом, что несмотря на то, что активные ингредиенты объединены в единую дозированную единицу, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, таким образом, чтобы высвобождение одного из этих компонентов происходило не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также сводит к минимуму физический контакт между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием с тем, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход может заключаться в составлении комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным высвобождением и/или высвобождением в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) с низкой вязкостью, или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит дополнительным барьером для взаимодействия с другим компонентом.

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

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

Соединения по настоящему изобретению также являются полезными в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля в тестах или анализах, в которых используют агонисты FXR. Такие соединения могут быть обеспечены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтическом исследовании, связанном с активностью агониста FXR. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору выполнить анализ надлежащим образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным эталонного соединения. Соединения по настоящему изобретению можно использовать при разработке новых анализов или протоколов для тестирования их эффективности.

Настоящее изобретение также включает готовое изделие. Предполагается, что используемое в настоящем документе понятие "готовое изделие" включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Гото-

вое изделие по настоящему изобретению содержит: (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, помещенную в первый контейнер, при этом композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) листок-вкладыш, на котором указывается, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте осуществления на листке-вкладыше указывается, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения фиброза и его последствий. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, при этом компоненты (а) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (с) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер удерживает предмет в своих границах.

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

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

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

### III. Определения.

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

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

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


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

Определения, сформулированные в настоящем документе, имеют преимущественное значение перед определениями, сформулированными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, которые могут быть включены в настоящий документ путем ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, которые используются по всему описанию (если только не ограничены иным образом в специальных случаях) либо индивидуально, либо как часть боль-

шей группы.

На протяжении всего описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области, чтобы обеспечить стабильные фрагменты и соединения.

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

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

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "гидрокси" относится к группе -OH.

Термин "амино" относится к группе -NH<sub>2</sub>.

Термин "оксо" относится к группе =O.

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

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" понимается как включающий насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Например, "C<sub>1-4</sub>-галогеналкил" понимается как включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Типичные примеры галогеналкильных групп включают, но без ограничения, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> и -CF<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "фторалкил" понимается как включающий насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, "C<sub>1-4</sub>-фторалкил" понимается как включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, -CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "гидроксиалкил" понимается как включающий насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной или с прямой цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "C<sub>1-4</sub>-гидроксиалкил" понимается как включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> алкильные группы, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

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

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

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода, например, метоксигруппе (-OCH<sub>3</sub>). Например, "C<sub>1-3</sub>-алкокси" обозначает алкоксигруппы с одним-тремя атомами углерода.

Термины "галогеналкокси" и "-О(галогеналкил)" представляют галогеналкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-O-). Например, термин "C<sub>1-4</sub>-галогеналкокси" понимается как включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> галогеналкоксигруппы.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" представляют фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-O-). Например, термин "C<sub>1-4</sub>-фторалкокси" понимается как включающий C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> фторалкоксигруппы.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс определяет более конкретно количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "C<sub>3-6</sub>-циклоалкил" обозначает циклоалкильные группы с тремя-шестью атомами углерода.

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

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

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

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

Термины "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, имеющим по меньшей мере насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, и при этом одно или несколько колец имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), при этом указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и, кроме того, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклогруппа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода. Гетероцикло кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, если позволяет валентность.

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

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

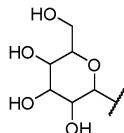
Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, при этом указанное гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четырем или меньше, и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

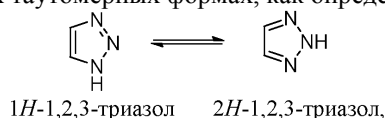
Типичные бициклические гетероарильные группы включают индолил, бензотиазолил, бензодиок-

солил, бензоксазол, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазол, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазол и пирролопиридил.

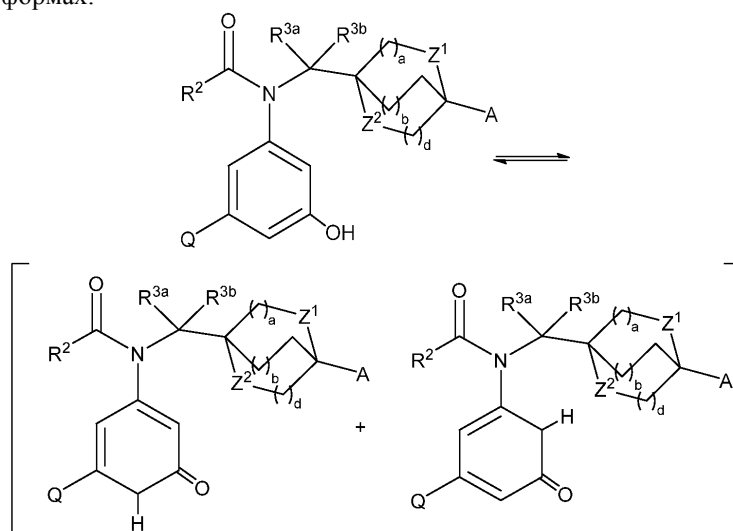
Термин "гликозил" означает одновалентный свободный радикал или замещающий фрагмент, полученный удалением гидроксильной группы полуацетала из циклической формы моносахарида и, соответственно, низшего олигосахарида. В одном варианте осуществления гликозильная группа имеет следующую структуру:



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



Таким образом, данное раскрытие понимается как охватывающее все возможные таутомеры, даже если структура отражает только один из них. Например, соединения формулы (Ia), в которых, когда R<sup>5c</sup> представляет собой гидроксильную группу, и каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> и R<sup>5d</sup> представляет собой водород, могут существовать в таутомерных формах:



Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на одну или несколько его солей. Термин "соль(и)" означает кислые и/или основные соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основную компонент, такой как аминное или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислый компонент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит значительного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако другие соли могут быть полезными, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут применяться при получении соединений, и, таким образом, они входят в объем изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, при реакции соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры солей присоединения кислот включают ацетаты (например, образующиеся 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, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образующиеся с соляной кислотой), гидробромиды (образующиеся с бромистым водородом), гидроиодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образующиеся с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образующиеся с серной кислотой), сульфонаты (такие как упоминавшиеся в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Примеры основных солей включают аммониевые соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли органических оснований (например, органических аминов), таких как триалкиламин, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенетиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы под действием таких агентов, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат или нитрат.

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

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

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

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

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей некоторое количество по массе, равное или больше 99% соединения формулы (I) ("по существу чистое"), которое затем используют или составляют, как описано в настоящем документе. Такие "по существу чистые" соединения формулы (I) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" указывают, что соединение является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено для воплощения стабильных соединений.

Подразумевается, что "терапевтически эффективное количество" включает некоторое количество соединения по настоящему изобретению, взятого отдельно, или некоторое количество комбинации заявленных соединений, или некоторое количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективно действующими в качестве агониста FXR, или эффективными для лечения или предупреждения нарушений, связанных с нарушением регуляции желчных кислот, таких как патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изото-

пы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

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

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

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

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

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

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

Полезность.

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

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

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ вызывания агонистического эффекта на фарнезоидный X-рецептор (FXR) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

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

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

В других вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рост солидной опухоли или неоплазию. В других вариантах осуществления рак включает метастазы опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак поражает печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстую кишку, почки, предстательную железу, мочевой пузырь, кровь, кость, головной мозг, молочную железу, центральную нервную систему, шейку матки, толстую кишку, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовые пути, голову, гортань, легкое, мышечную ткань, шею, слизистая оболочка полости рта или носа, яичник, поджелудочную железу, кожу, селезенку, желудок, яичко или щитовидную железу. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примеры заболеваний, нарушений или состояний, связанных с активностью FXR, которые можно предупредить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без

ограничения, отторжение трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек), воспалительные нарушения (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные нарушения (например, рак, миелома, фиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые можно предупредить или лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гиподисфункцию печени, нарушение кровотока в печени, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), нарушение секреции поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, нейропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, индуцированную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (СКД), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, ячур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигиоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, болезнь Крона или системную красную волчанку; образование келоидов в результате неправильного заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического агента.

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

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

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

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

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

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

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

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



пептических агентов: ингибиторы рецептора TGF $\beta$  (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF $\beta$  (например, пирфенидон), ингибиторы киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело против интегрина  $\alpha\beta 6$  (например, 3G9), рекомбинантный человеческий пентраксин-2, рекомбинантный сывороточный амилоид Р человека, рекомбинантное антитело человека против TGF $\beta$ -1, -2 и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, мацитентан), интерферон гамма, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9Н-пурин-2-ил]амино]транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец (III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист рецептора тахикинина NK1 (например, Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-Substance P), Cintredekin Besudotox, рекомбинантная ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1 каппа, селективное в отношении лиганда 2 СС-хемокина (например, карлумаб, ССХ140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как антагонисты мускариновых рецепторов (например, тиотропий, ипатропия бромид), агонисты  $\beta 2$  адренорецепторов (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамидин и пимецилин) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчных путей и почек, безалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, полезные для лечения таких фиброзных состояний, включают, но без ограничения, агонисты FXR (например, ОСА, GS-9674 и LJM452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринол, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонвертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспаз (например, эмиказан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрина  $\alpha V$  (например, абитузумаб) и конъюгаты желчная кислота/жирная кислота (например, арамхол). Агонисты FXR различных вариантов осуществления настоящего изобретения также можно применять в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемые в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, иммунологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению для любого из описанных в настоящем документе применений можно вводить любым подходящим путем, например, перорально с помощью таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или высвобождением в определенное время), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции, или с помощью методов инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистые оболочки полости носа, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Их можно вводить отдельно, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адьювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консервирующие агенты, наполнители, регуляторы потока, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащающие агенты, ароматизирующие агенты, отдушки,

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

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

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

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

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, в случае применения для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в сутки, предпочтительно от около 0,01 до около 1000 мг в сутки, и наиболее предпочтительно от около 0,01 до около 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единой суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности именуемые в настоящем документе фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой.

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

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу №1.

Типичный препарат для инъекций получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической сушки выморажива-

нием и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора, чтобы получить препарат для инъекций.

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

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

В частности, когда они представлены в виде единой дозированной единицы, существует вероятность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единую дозированную единицу, их составляют таким образом, что несмотря на то, что активные ингредиенты объединены в единую дозированную единицу, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, таким образом, чтобы высвобождение одного из этих компонентов происходило не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также сводит к минимуму физический контакт между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием с тем, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход может заключаться в составлении комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным высвобождением и/или высвобождением в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) с низкой вязкостью, или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит дополнительным барьером для взаимодействия с другим компонентом.

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

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

Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение этих терапевтических агентов последовательным образом, то есть, когда каждый терапевтический агент вводят в разное время, а также введение этих терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов по существу одновременно. По существу одновременное введение может быть выполнено, например, путем введения субъекту единичной дозированной формы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или в виде множества единичных дозированных форм для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но без ограничения, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты комбинации можно вводить перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты можно вводить перорально или все терапевтические агенты можно вводить путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными методами лечения (например, хирургическим вмешательством или лече-

вой терапией). Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все же достигается, когда немедикаментозное лечение удалено по времени от введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели.

Соединения по настоящему изобретению также являются полезными в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля в тестах или анализах, в которых используют агонисты FXR. Такие соединения могут быть обеспечены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтическом исследовании, связанном с активностью агониста FXR. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору выполнить анализ надлежащим образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным эталонного соединения. Соединения по настоящему изобретению можно использовать при разработке новых анализов или протоколов для тестирования их эффективности.

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

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

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

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

Способы получения.

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

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

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

### Примеры

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

#### Сокращения.

Используемые в настоящем документе сокращения определены следующим образом: "1 x" для однократно, "2 x" для двукратно, "3 x" для трехкратно, "°C" для градусов по Цельсию, "экв" для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или грамм, "мг" для миллиграмма или миллиграмм, "л" для литра или литров, "мл" для миллилитра или миллилитров, "мкл" для микролитра или микролитров, "N" для нормального, "M" для молярного, "ммоль" для миллимоля или миллимолей, "мин" для минуты или минут, "ч" для часа или часов, "rt" для комнатной температуры, "RBF" для круглодонной колбы, "атм" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "конц." для концентрированного, "RCM" для метатезиса с замыканием цикла, "sat" или "sat'd" для насыщенного, "SFC" для сверхкритической жидкостной хроматографии, "MW" для молекулярной массы, "mp" для температуры плавления, "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 раз-

решения, "LCMS" для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, "HPLC" для жидкостной хроматографии высокого давления, "RP HPLC" для ВЭЖХ с обращенной фазой, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "ЯМР" для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, "<sup>1</sup>H" для протона, "δ" для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для широкого, "Гц" для герца, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, знакомыми для специалиста в данной области.

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

EtOAc = этилацетат;  
 PE = петролейный эфир;  
 DMF = диметилформамид;  
 THF = тетрагидрофуран;  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия;  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат натрия;  
 MgSO<sub>4</sub> = сульфат магния;  
 DCM = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = метиленхлорид;  
 DCE = 1,2-дихлорэтан;  
 MeOH = метанол;  
 HCl = соляная кислота;  
 AcOH = уксусная кислота;  
 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат цезия;  
 DMSO = диметилсульфоксид;  
 TEA = триэтиламин;  
 BOP = (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат;  
 DMAc = диметилацетамид;  
 DMAP = 4-диметиламинопиридин;  
 2-DMAP = 2-диметиламинопиридин;  
 PCC = хлорхромат пиридиния;  
 PDC = дихромат пиридиния;  
 DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия;  
 rotovar = роторное испарение;  
 мин = минута(ы);  
 ч = час(ы);  
 d = день(дни);  
 rt = комнатная температура;  
 мл = миллилитр;  
 г = грамм(ы);  
 мг = миллиграмм(ы);  
 ммоль = миллимоль(и);  
 LRMS = масс-спектрометрия низкого разрешения;  
 ЯМР = ядерный магнитный резонанс;  
 HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография.

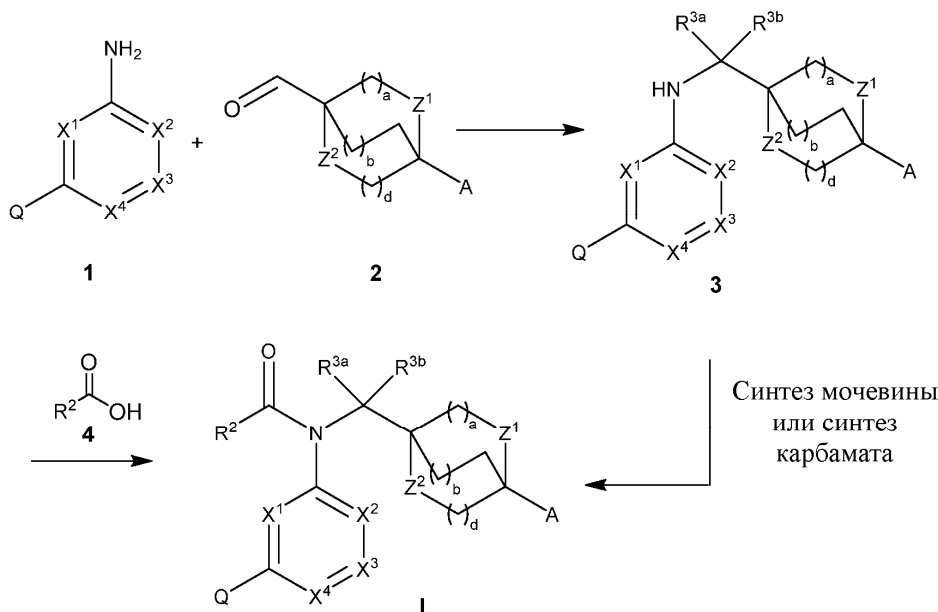
Синтез.

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

Новые соединения формулы I могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в этом разделе. Реакции осуществляют в растворителях, соответствующих используемым реагентам и веществам, и подходящих для проводимых превращений. Кроме того, следует понимать, что в описанных ниже способах синтеза все предлагаемые реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и методики обработки, выбраны так, чтобы соответствовать стандартным условиям той реакции, которые должны легко распознаваться специалистом в данной области. Специалист в области органического синтеза должен понимать, что функциональная группа, присутствующая на разных частях исходной молекулы, в реакции должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения формулы I, попадающие в данный класс, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакции, требуемыми в неко-

торых из описанных способов. Такие ограничения заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и могут использоваться альтернативные способы.

Схема 1



На схеме 1 описан синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 3 может быть синтезировано путем обработки промежуточного соединения 1 и промежуточного соединения 2 в условиях восстановительного аминирования, которые являются известными способами, узнаваемыми специалистом в данной области. Синтез имина может происходить в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 3. Промежуточное соединение 3 может быть подвергнуто множеству различных превращений с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы получения вариантов формулы I:

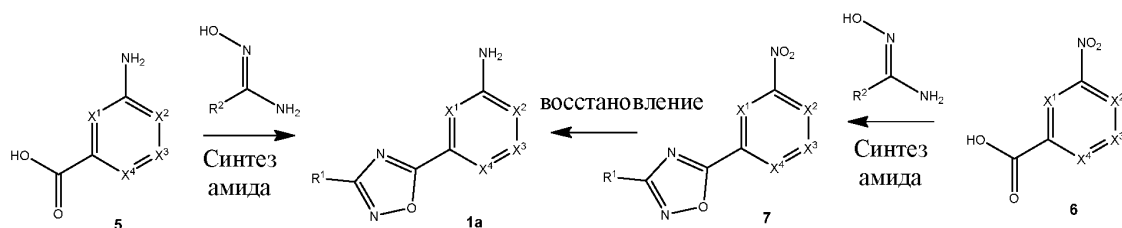
**Амиды.** Промежуточное соединение 4 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования, используя любое количество реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид и метил- или этилхлорформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от 130°C до 0°C. Промежуточное соединение активированной кислоты может затем вступать в реакцию с промежуточным соединением 3 в присутствии основания (например, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин, пиридин или DMAP) с образованием соединений формулы I.

**Мочевины.** Промежуточное соединение 3 может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N, DIPEA или пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или DCE) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой I. Альтернативно, промежуточное соединение 3 можно обработать трифосгеном в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) в растворителе (например, DCM или DCE) при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры с последующей обработкой амином в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) в растворителе (например, DCM или DCE) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой I.

**Карbamаты.** Промежуточное соединение 3 может быть обработано хлорформиатами (или спиртами, активированными как карбонаты) в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N, DIPEA или пиридина) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE или THF) при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры с получением карбаматов, представленных формулой I.

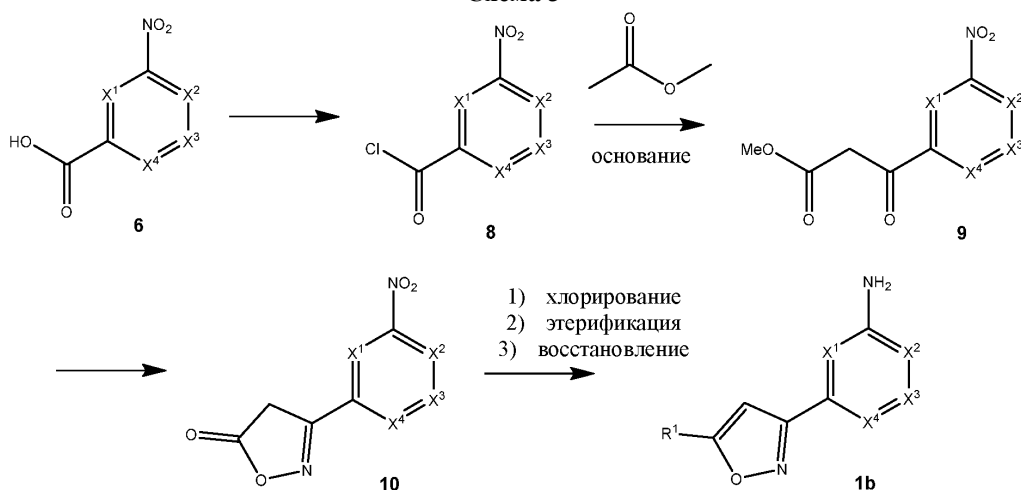
Промежуточные соединения 1 (a-n) (схема 1) могут быть получены различными способами, как показано на схемах 2-10, с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы.

## Схема 2



На схеме 2 описан синтез промежуточного соединения 1a. Промежуточные соединения 5 и 6 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточное соединение 5 или 6 можно подвергнуть сочетанию с различными замещенными оксимами амидов (полученными из соответствующих нитрилов путем реакции с гидроксилмином; см. Higawat, S., et al. WO 2006/110483) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан или DMF) при комнатной температуре. Затем ациклическое промежуточное соединение может быть циклизовано при повышенных температурах (от 60°C до 100°C) с получением промежуточного соединения 1a или промежуточного соединения 7. В качестве альтернативы, циклизацию *in situ* можно осуществить путем выполнения сочетания соединения 5 или 6 с оксимами амидов при повышенных температурах (от 60°C до 100°C). Полученное таким образом промежуточное нитросоединение 7 может быть восстановлено с использованием условий, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения 1a.

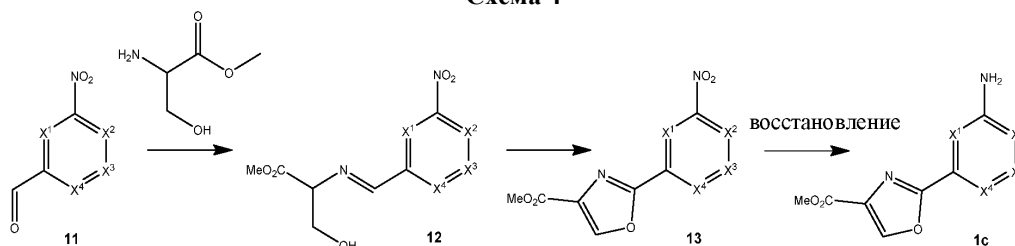
## Схема 3



На схеме 3 описан синтез промежуточных соединений 1b. Промежуточное соединение 8 может быть получено из промежуточного соединения 6 с использованием любого количества реагентов, узнаваемых специалистом в данной области, но не ограничиваясь описанными в настоящем документе (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре от -30°C до температуры кипения. Промежуточное соединение 8 может быть обработано метилацетатом, предварительно обработанным основанием, таким как *n*-BuLi, в растворителе, таком как, но без ограничения, THF или простой эфир, с получением промежуточного соединения 9 (как описано Douglass, T. et al. J. Am. Chem. Soc, 1987, 109, 7488-7494). Альтернативно, промежуточное соединение 9 можно синтезировать, как описано в работе France, S. et al. Org. Lett. 2016, 18, 4218-4221. Промежуточное соединение 9 можно обработать гидрохлоридом гидроксилмина в полярном протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH или вода, в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, с получением промежуточных соединений, представленных формулой 10 (как описано в Wittman, M. D., et al. WO 2015/195880 A1). Промежуточное соединение 10 можно обработать реагентами, такими как POCl<sub>3</sub> и SOCl<sub>2</sub>, в присутствии основания, такого как Et<sub>3</sub>N или DIPEA, для хлорирования (как описано в 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.

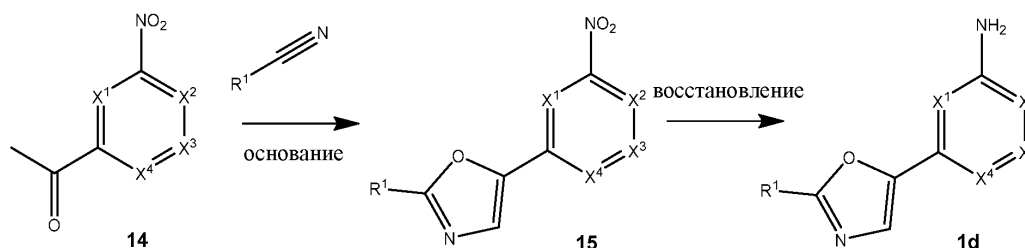


Схема 4



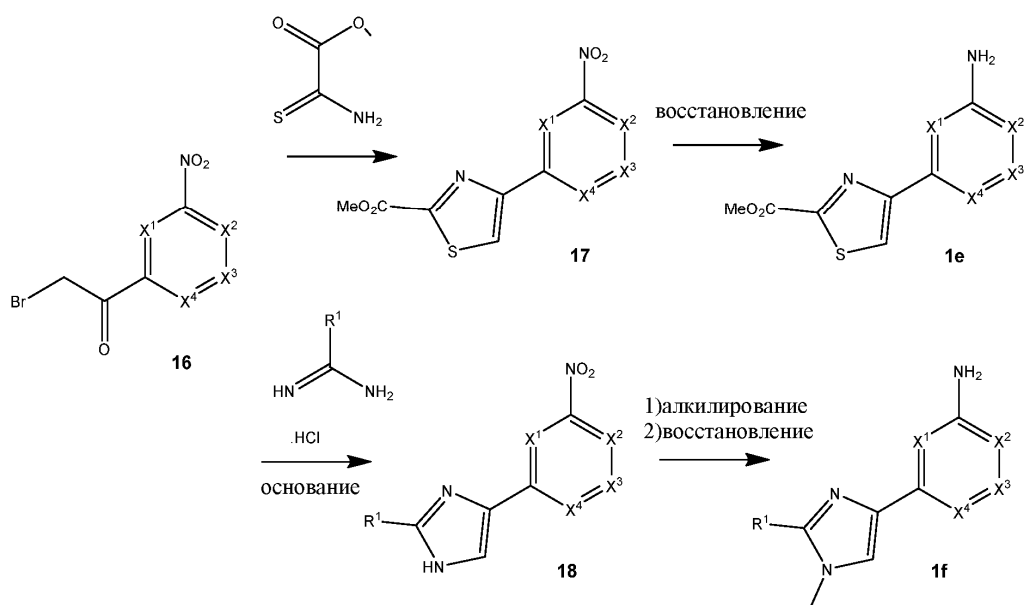
На схеме 4 описан синтез промежуточных соединений 1c. Промежуточное соединение 11 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточное соединение 11 может быть конденсировано со сложным эфиром серина в присутствии основания (например,  $\text{Et}_3\text{N}$  или DIPEA) и дегидратирующего агента, такого как  $\text{MgSO}_4$ , с получением промежуточного соединения 12. Промежуточное соединение 12 может быть превращено в промежуточное соединение 13 путем обработки  $\text{BrCCl}_3$  и основанием, таким как DBU, в хлорированном растворителе ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или DCE) при температуре окружающей среды, как описано в Graham, T. H., Org. Lett, 2010, 12, 3614-3617. Промежуточное нитросоединение 13 может быть восстановлено, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но 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, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточные соединения 14 могут быть обработаны йодбензолдиацетатом в присутствии трифторметансульфоновой кислоты и замещенного нитрила с получением оксазолов, как описано в Varma, R. S. et al J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1533. Полученное таким образом промежуточное нитросоединение 15 может быть восстановлено, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды, с получением промежуточных соединений 1d.

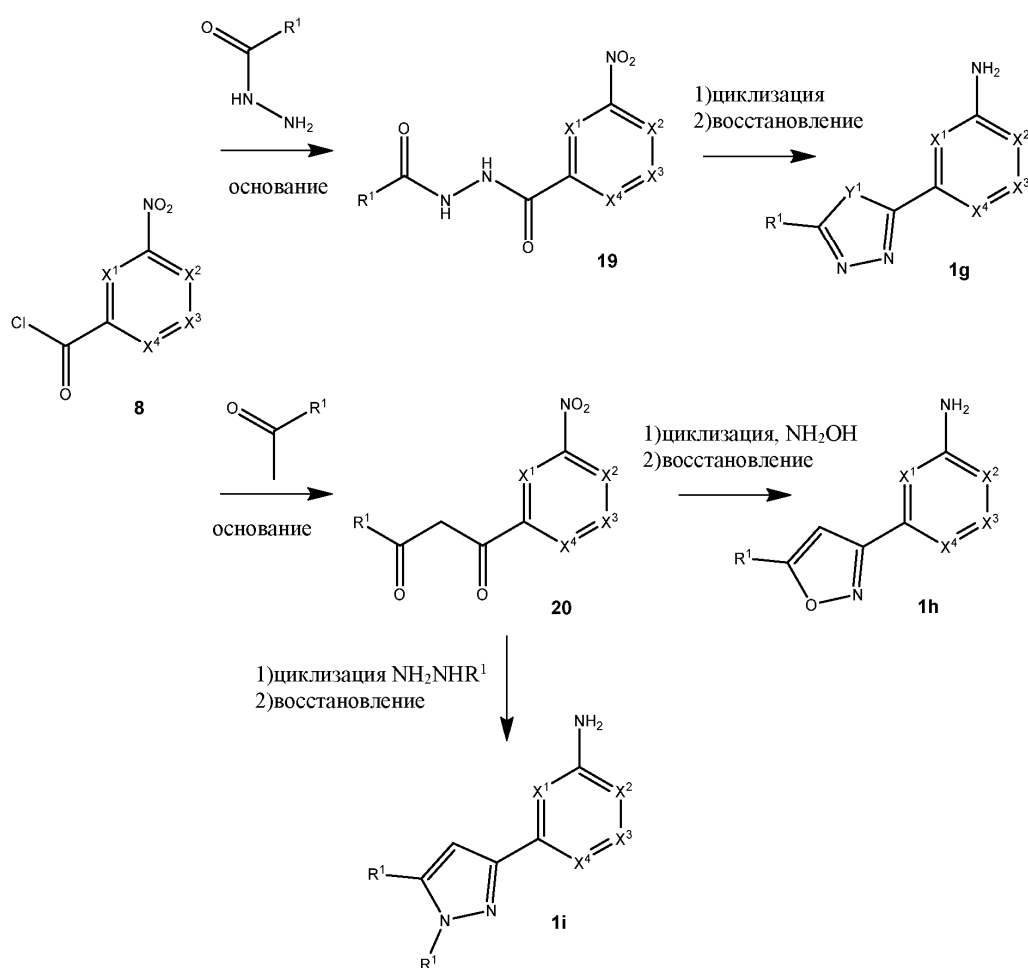
Схема 6



На схеме 6 описан синтез промежуточных соединений 1e и 1f. Промежуточное соединение 16 может быть получено из коммерческих источников или синтезировано известными способами или их мо-

дификациями, легко узнаваемыми специалистом в данной области (описано как в *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 2192-2196). Промежуточное соединение 16 можно обработать метилтиооксаматом в условиях нагревания в протонном полярном растворителе (например, MeOH или EtOH) с получением соединений, представленных промежуточным соединением 17, как описано в Wright, S. W., *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3865-3877. Полученное таким образом промежуточное нитросоединение 17 можно восстановить, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды, с получением промежуточных продуктов 1e. Альтернативно, промежуточное соединение 16 можно обработать амидином в полярном апротонном растворителе (MeCN или DMF) в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 18. Промежуточное соединение 18 может быть алкилировано, используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, обработку в основных условиях в присутствии алкилирующего агента с получением промежуточного соединения N-алкилимидазола, которое может быть восстановлено в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды, с получением промежуточного соединения 1f.

Схема 7



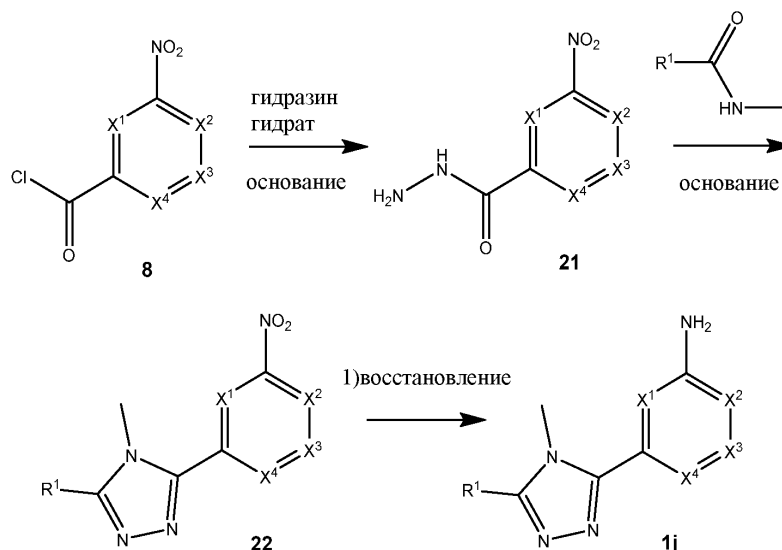
Промежуточные соединения 1g, 1h или 1i могут быть синтезированы из промежуточного соединения 8, следуя методу синтеза, показанному на схеме 7. Промежуточное соединение 8 можно подвергнуть сочетанию с гидразидом кислоты в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан DMF или MeCN) и в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) с получением промежуточного соединения 19. Промежуточное соединение 19 затем может быть циклизовано с 1,3,4-оксадиазолом или 1,3,4-триадиазолом с использованием, соответственно, 4-толуолсульфоновой кислоты (Stabile, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2010, 57, 4801-4805) или реактива Лоусона (Kitamura, S., et al. *PCT Int. Appl.*, 2008011130, 2008). Полученное таким образом 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 предварительно обработаны основанием, а затем подвергнуты реакции с промежуточным соединением 8 с получением промежуточного соединения 20, как описано в France, S. et al. *Org. Lett.* 2016, 18, 4218-4221. Промежуточное соединение 20 может быть обработано солью гидрази-

на в полярном протонном растворителе (таким как MeOH и EtOH) в условиях нагревания с получением пиразола. (Как описано в Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1). Полученное таким образом промежуточное нитросоединение может быть восстановлено в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода, при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения 1i.

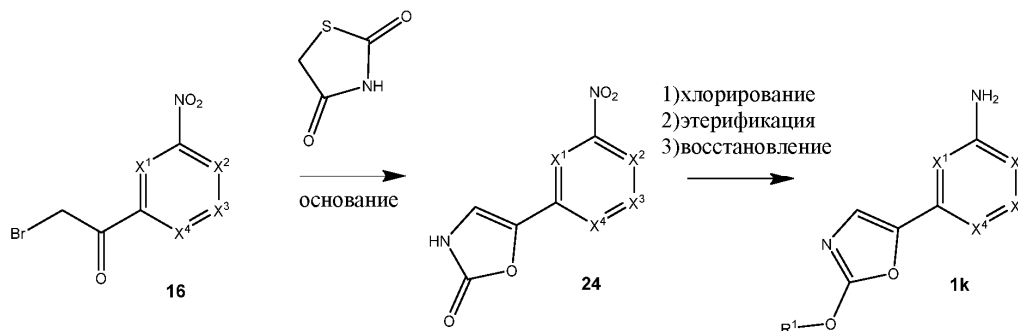
Промежуточное соединение 20 также может быть подвергнуто реакции с хлористоводородной солью гидросиламина в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения с получением замещенного изоксазола (как описано в Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1). Полученное таким образом промежуточное нитросоединение 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 подвергнуто сочетанию с гидратом гидразина в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан DMF или MeCN) и в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) с получением промежуточного соединения 21. Промежуточное соединение 21 может быть подвергнуто реакции с замещенным амидом в присутствии ангидрида трифторметансульфоновой кислоты и 2-фторпиридина в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 22, как описано Charette, A. B. et al. Org. Lett., 2015, 77, 1184-1187. Полученное таким образом промежуточное соединение 22 может быть восстановлено, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода, при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения 1j.

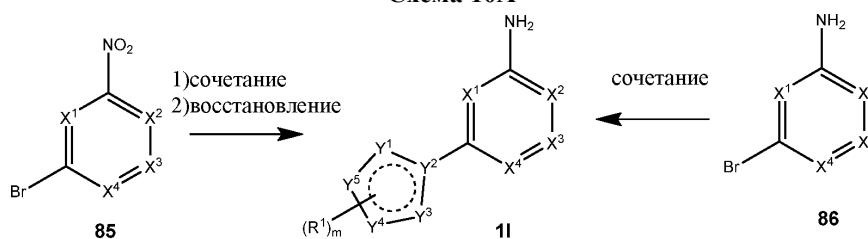
Схема 9



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, легко узнаваемыми специалистом в данной области (описано как в Bioorg. & Med. Chem. Lett, 2017, 27, 2192-2196). Промежуточное соединение 16 можно обработать тиазолидиндионом в полярных растворителях, таких как DMF или DMAc, в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при комнатной температуре или в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 24 (как описано в Brown, M. L. et al. WO 2004/032882 A2). Промежуточное соединение 24 можно обработать реагентами, такими как POCl<sub>3</sub> или SOCl<sub>2</sub>, в присутствии основания, такого как Et<sub>3</sub>N и DIPEA, для хлорирования (как описано в Brown, M. L. et al. WO 2004/032882 A2) с последующей обработкой

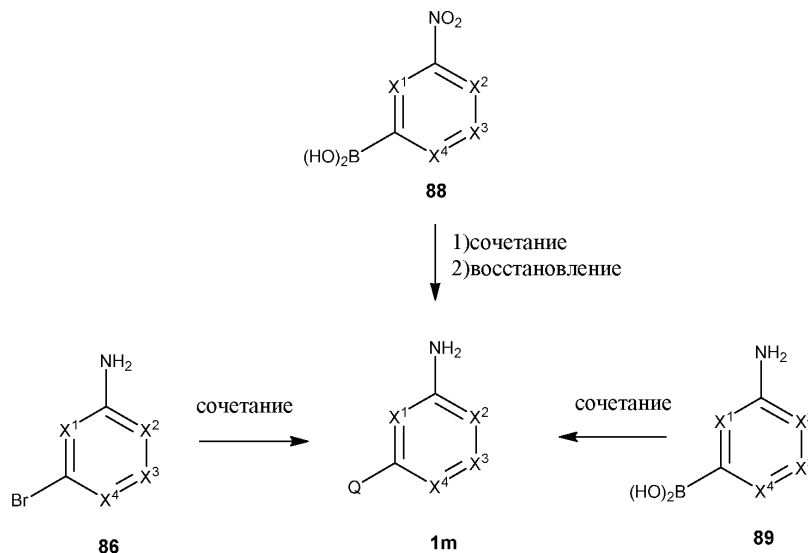
алкоксидами металлов с получением соответствующих замещенных промежуточных соединений, которые после восстановления, как описано на схеме 3, дают промежуточное соединение 1к.

Схема 10А



На схеме 10А описан синтез промежуточных соединений 11 (где Y<sup>2</sup> представляет собой "N"-атом). Промежуточные соединения 85 и 86 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточные соединения 85 и 86 можно подвергнуть различным катализируемым металлами реакциям (включая, но без ограничения, такие реакции, как реакции Ульмана и Бухвальда) в присутствии металлического катализатора (например, CuI, CuBr, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>O, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как 1,10-фенантролин, L-пролин, трициклогексилфосфин, dppf или β-кетозфиры) при необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточных соединений 85 и 86 могут быть осуществлены с различными партнерами сочетания, включая, но без ограничения, замещенный или незамещенный пиррол, пиразол, имидазол, триазол, индол, индазол, бензимидазол, бензотриазол и циклические амиды. Реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии основания, когда это необходимо (основания, включая, но без ограничения, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOtBu или DBU), и растворителя (например, диоксана, THF, DME, MeCN, DMSO, DMF или MeOH) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 11 из промежуточного соединения 86. Подвергнутое сочетанию N-связанное гетероарильное промежуточное нитросоединение, полученное из 85, можно подвергнуть восстановлению, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но 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.

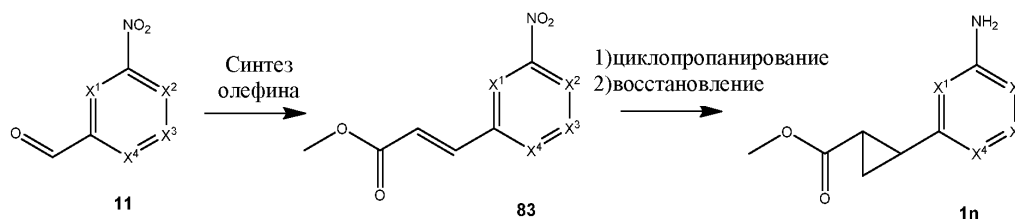
Схема 10В



Промежуточное соединение 1m может быть получено различными способами, как показано на схеме 10В. Промежуточные соединения 86, 88 и 89 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточные соединения 86, 88 и 89 могут быть подвергнуты катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в книге Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемых в ней ссылок. Промежуточные соединения 86, 88 и 89 могут быть подвергнуты различным катализируемым металлами реакциям (включая, но без ограничения, такие реакции, как сочетание Ульмана, Бухвальда, Сузуки и Стилле). Эти реакции сочетания можно осуществлять в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, ли-

ганды, такие как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf), при необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточного соединения 86 могут быть осуществлены с различными партнерами сочетания, такими как гетероцикл или гетероариламины. Реакция сочетания Сузуки, Чана-Лама промежуточных соединений 88 и 89 может быть осуществлена с различными партнерами сочетания, такими как циклоалкенил, арилгалогениды, гетероарилгалогениды и трифлаты. Промежуточное соединение 86 может быть подвергнуто кросс-сочетанию Сузуки и Стилле с партнерами сочетания, такими как циклоалкил или алкенил, или арил, или гетероарилбороновые кислоты, сложные эфиры боронной кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии основания, по необходимости (включая, но без ограничения,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  или  $\text{NaOtBu}$ ), и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF или вода, или смеси двух или трех из этих растворителей) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 1m. В качестве альтернативы, промежуточное соединение 86 может быть превращено в оловоорганический реагент с использованием гексаметилолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол или THF) при температуре кипения, который после сочетания с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенил, арил или гетероарилгалогениды, и трифлаты в реакции сочетания Стилле (Sherer, V., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) дает промежуточное соединение 1m. Промежуточное соединение 86 может быть превращено в борорганический реагент с использованием бис(пинаколато)дибора и бис(неопентилгликолато)дибора, например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан или DMSO) при температуре кипения, который затем может быть подвергнут сочетанию с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенил, арилгалогениды, гетероарилгалогениды и трифлаты в реакции сочетания Сузуки с получением промежуточного соединения 1m. Промежуточное соединение 88 с последующими реакциями сочетания, как описано выше, обеспечило промежуточное нитросоединение, которое может быть восстановлено, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd и газообразный водород, при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения 1m.

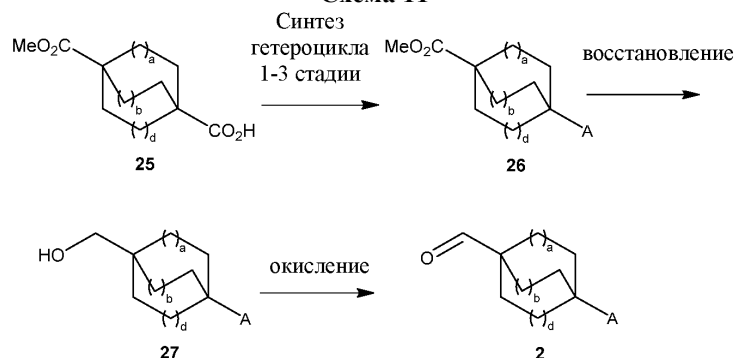
Схема 10С



На схеме 10С описан синтез промежуточных соединений 1n. Промежуточное соединение 11 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточное соединение 11 может быть подвергнуто реакции с алкил 2-(диметоксифосфорил)ацетатом в присутствии основания (например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) в полярном протонном растворителе (например, вода, метанол или этанол) с получением промежуточного соединения 83. Промежуточное соединение 83 можно подвергнуть реакции циклопропанирования путем его обработки раствором диазотетана при  $-78^\circ\text{C}$  в смеси растворителей, содержащей диэтиловый эфир и DCM, в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  с получением промежуточного нитросоединения, которое может быть восстановлено до промежуточного соединения 1n, используя условия, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии реагента, такого как хлорид олова(II), в полярном протонном растворителе. Промежуточное соединение 1n может быть превращено в соединения формулы I путем использования стадий, описанных на схеме 1.

Промежуточные соединения 2 (схема 1) могут быть получены различными путями, как показано на схеме 11, используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы.

## Схема 11



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

Образование гетероцикла (A). Фрагмент карбоновой кислоты соединения 25 может быть превращен в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы:

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

A = 1,2,5-оксадиазол. Промежуточное соединение 25 можно превратить в 1,2,5-оксадиазол, как описано в работе Brostrom, J. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 1817-1830 и содержащихся в ней ссылках.

A = 1,3,4-оксадиазол или A = 1,3,4-тиадиазол. Промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с гидразидами уксусной кислоты (описанным в WO 2014/071247, Bradner, JE, et al.), используя связующий реагент для образования амидной связи (например, CDI, BOP или EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан DMF или MeCN). Промежуточный ациклический гидразид затем может быть циклизован до 1,3,4-оксадиазола или 1,3,4-тиадиазола, используя, соответственно, 4-толуолсульфоновую кислоту (Stabile, P. et al. Tetrahedron Lett. 2010, 57, 4801-4805) или реактив Лавесона (Kitamura, S., et al. PCT Int. Appl., 2008011130, 2008).

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

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

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

A = замещенный гетероарил. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто реакции Миниски с замещенными гетероарильными соединениями (включая, но без ограничения, гетероарильные кольца, такие как пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, хинолин, пиразол) в присутствии нитрата серебра и персульфата калия или персульфата аммония в смеси DCM (или любые другие условия, которые могут быть использованы для образования углерод-центрированного радикала) и воды в качестве растворителя при температуре окружающей среды с получением сложного эфира 26 (как описано в Ling-Bo, Qu et al. Org. Biomol. Chem., 2015, 73, 2750-2755 и Review: Duncton, M. A. J. Med. Chem. Commun., 2011, 2, 1135-1161, и содержащихся в них ссылках).

A = 2-бензотиазол. Метод A. Промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с замещенным 2-аминобензолтиолом (см. в целом Chedekel, M.R., et al. Synth. Commun. 1980, 10, 167-173; синтез различных 2-аминобензолтиолов) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, BOP, T<sub>3</sub>P или EDC) в полярном апротонном растворителе (например, DCE или THF). Реакция сочетания может быть проведена при повышенных температурах (от 60°C до 80°C), тем самым

обеспечивая образование циклизованного 2-бензотиазола *in situ*.

Метод В: Альтернативно, промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с замещенным 2-хлоранилином (коммерчески доступным) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ТЗР или ВОР) или путем активации промежуточного соединения 25 для ацилирования, используя любое количество реагентов (например, оксалилхлорида или  $\text{POCl}_3$ ). Полученный карбоксамид можно обработать реактивом Лавессона при повышенной температуре ( $120^\circ\text{C}$ ), тем самым осуществляя циклизацию *in situ* до 2-бензотиазола.

A = 2-бензоксазол. Промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с замещенным 2-аминофенолом (коммерчески доступным) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ВОР или EDC) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или THF). Циклизацию можно осуществить при кипячении толуола с обратным холодильником в присутствии паратолуолсульфокислоты (tosic acid).

A = 2-бензимидазол. Промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с этил 3,4-диаминобензоатом с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ТВТУ, ТЗР или РуВОР) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или NMP), затем циклизации до 2-бензимидазола в кислых условиях (чистая  $\text{AcOH}$ ) при повышенных температурах ( $115^\circ\text{C}$ ).

A = 2-хиназолин. Промежуточное соединение 25 можно подвергнуть сочетанию с дигидрохлоридом 4-амино-3-(аминометил)бензоата (Pascal, R. et al. Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761), используя связующий реагент для образования амидной связи (например, НВТУ, EDC или РуВОР) в полярном апротонном растворителе (например, MeCN или THF). Циклизацию можно проводить в кислых условиях (чистая  $\text{AcOH}$ ) при повышенных температурах ( $115^\circ\text{C}$ ). Полученное промежуточное соединение дигидрохиназолин может быть окислено до 2-хиназолина с помощью окисляющего агента, такого как DDQ.

A = 1-триазол. Промежуточное соединение 25 можно превратить в соответствующий амин посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205). Амин после обработки реагентом, таким как *p*-толуолсульфонилазид, можно превратить в соответствующий азид, который после реакции с подходящим алкином (как описано в Boren, V. C. et al. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8923-8930) дает триазол.

A = Замещенный 1,2,4-триазол. Промежуточное соединение 25 можно превратить в соответствующий гидразид и можно подвергнуть реакции с замещенным карбоксамидом в присутствии ангидрида трифторметансульфоновой кислоты и 2-фторпиридина в условиях нагревания, как описано в работе Charrette, A. V. et al. Org. Lett. 2015, 17, 1184-1187.

"A" может представлять собой другие гетероциклы, такие как замещенные, а также незамещенные оксазолы, тиазолы, имидазолы, изоксазолы, триазолы, пиразолы, и их можно синтезировать, как описано в работе Wlochaj, J. et al. Org. Lett. 2014, 16, 4094-4097 и цитируемых в ней ссылок. Альтернативно, кислотная функциональная группа промежуточного соединения 25 может быть превращена в гетероциклы, как показано на схемах 2-9, с использованием описанных в них способов и литературных ссылок.

Промежуточное соединение 26 можно подвергнуть восстановлению восстанавливающим агентом (например, ЛАН, DIBAL-H или  $\text{NaBH}_4$ ) в хлорированном или эфирном растворителе (например, DCM, простой эфир, 1,4-диоксан или THF) с получением промежуточного соединения 27. Промежуточное соединение 27 может быть окислено способами, известными специалистам в данной области, используя условия окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну или PDC), с получением промежуточного соединения 2.

На схеме 12 (фиг. 1) описан альтернативный синтез соединений формулы I с измененной последовательностью стадий. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, ЛАН, DIBAL-H или  $\text{NaBH}_4$ ) с получением промежуточного соединения 28. Промежуточное соединение 28 может быть окислено до промежуточного соединения 29 по методикам, известным специалистам в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 29 могут взаимодействовать в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 30. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования, используя любое количество реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от  $-30^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ .

Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 30 в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Последующий гидролиз сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла может обеспечить промежуточное соединение 31. Промежуточное соединение 31 можно превратить в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, вклю-

чая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы I.

Альтернативно, промежуточное соединение 29 и промежуточное соединение 86 можно подвергнуть восстановительному аминированию, используя многочисленные известные способы, узнаваемые специалистом в данной области. Синтез имида в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения с последующим восстановлением имида восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) дает промежуточное соединение 30a. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования, используя любое количество реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 30a в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Последующий гидролиз сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла может дать промежуточное соединение 31a. Промежуточное соединение 31a можно превратить в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, узнаваемые специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 31b. Промежуточное соединение 31b может быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания, используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и содержащихся в нем ссылках.

Промежуточное соединение 31b также может быть подвергнуто различным катализируемым металлами реакциям (включая, но без ограничения, такие реакции, как сочетание Ульмана, Бухвальда, Сузуки и Стилле). Эти реакции сочетания можно проводить в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf) по мере необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточного соединения 31b можно проводить с различными партнерами сочетания, такими как гетероцикламины и гетероарилламины. Промежуточное соединение 31b может быть подвергнуто реакциям кросс-сочетания Сузуки и Стилле с партнерами сочетания, такими как, например, циклоалкилбороновые кислоты, алкенилбороновые кислоты, арилбороновые кислоты, гетероарилбороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания можно проводить в присутствии основания, если необходимо (включая, но без ограничения, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> или NaOtBu), и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF или вода, или смесь двух или трех из этих растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы I. Альтернативно, промежуточное соединение 31b можно превратить в оловоорганический реагент, используя гексаметилолово в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол или THF) при температуре кипения, который после реакции сочетания с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенил, арил или гетероарилгалогениды, и трифлаты в реакции сочетания Стилле (Sherer, V., et al. *PCT Int. Appl.*, 2016/039734, 2016) дает соединения, представленные формулой I. Промежуточное соединение 31b можно превратить в борорганический реагент, используя бис(пинаколато)дибор или бис(неопентилгликолато)дибор, например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан или DMSO) при температуре кипения, который при сочетании с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенил, арил или гетероарилгалогениды и трифлаты, в реакции сочетания Сузуки дает соединения, представленные формулой I.

На схеме 13 (фиг. 2) описан альтернативный синтез соединений формулы I с измененной последовательностью стадий.

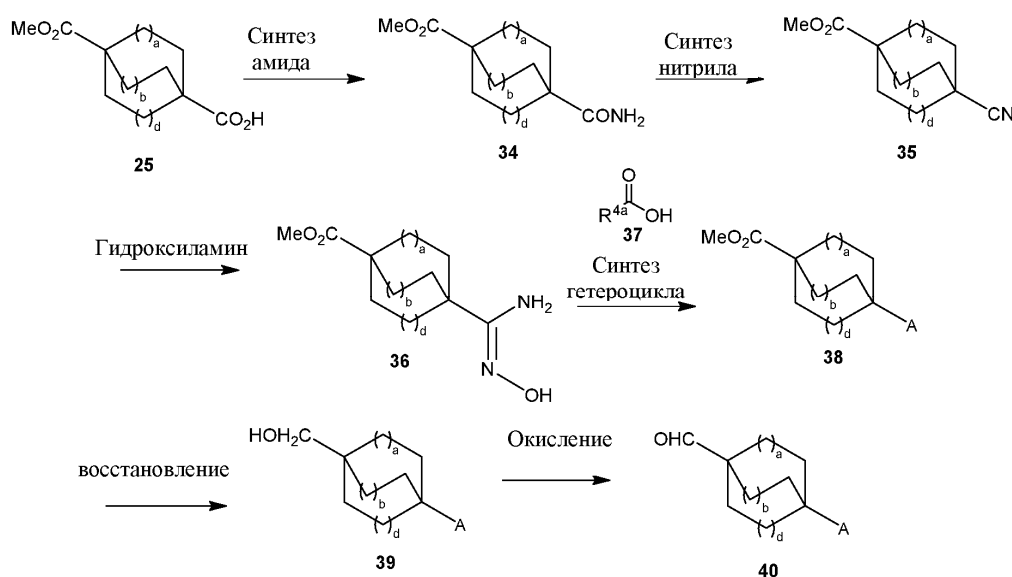
Промежуточное соединение 30 (описанное на схеме 12) может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 32. Промежуточное соединение 32 можно превратить в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы 33. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования, используя любое количество реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 33 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

Альтернативно, промежуточное соединение 30a (описанное на схеме 12) можно подвергнуть гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежу-



точного соединения 32а. Промежуточное соединение 32а можно превратить в различные гетероциклы (А), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы 33а. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования, используя любое количество реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) в диапазоне температур от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 33а в присутствии основания с образованием промежуточного соединения 33b. Промежуточное соединение 33b может быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания, используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, Francois Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемых в нем ссылок. Промежуточный амид может быть подвергнут различным реакциям, катализируемым металлами (включая, но без ограничения, реакции сочетания Ульмана, Бухвальда, Сузуки и Стилле). Эти реакции сочетания можно проводить в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин или dppf) по мере необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточного соединения 33b можно проводить с различными партнерами сочетания, такими как гетероциклиламины и гетероариламины. Промежуточное соединение 33b может быть подвергнуто реакциям кросс-сочетания Сузуки и Стилле с партнерами сочетания, такими как циклоалкил, алкенил, арил или гетероарилбороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания можно проводить в присутствии основания, если необходимо (включая, но без ограничения, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> или NaOtBu), и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF или вода, или смесь двух или трех из этих растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы I. Альтернативно, промежуточное соединение 33b можно превратить в оловоорганический реагент, используя гексаметилдитин в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол и THF) при температуре кипения, который после сочетания с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенилгалогениды, арилгалогениды, гетероарилгалогениды и трифлаты, в реакции сочетания Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) дает соединения, представленные формулой I. Промежуточное соединение 33b можно превратить в борорганический реагент, используя бис(пинаколато)дибор или бис(неопентилгликолато)дибор, например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан или DMSO) при температуре кипения, который при взаимодействии с подходящими партнерами сочетания, такими как циклоалкенилгалогениды, арилгалогениды, гетероарилгалогениды и трифлаты, в реакции сочетания Сузуки дает соединения, представленные формулой I.

Схема 14

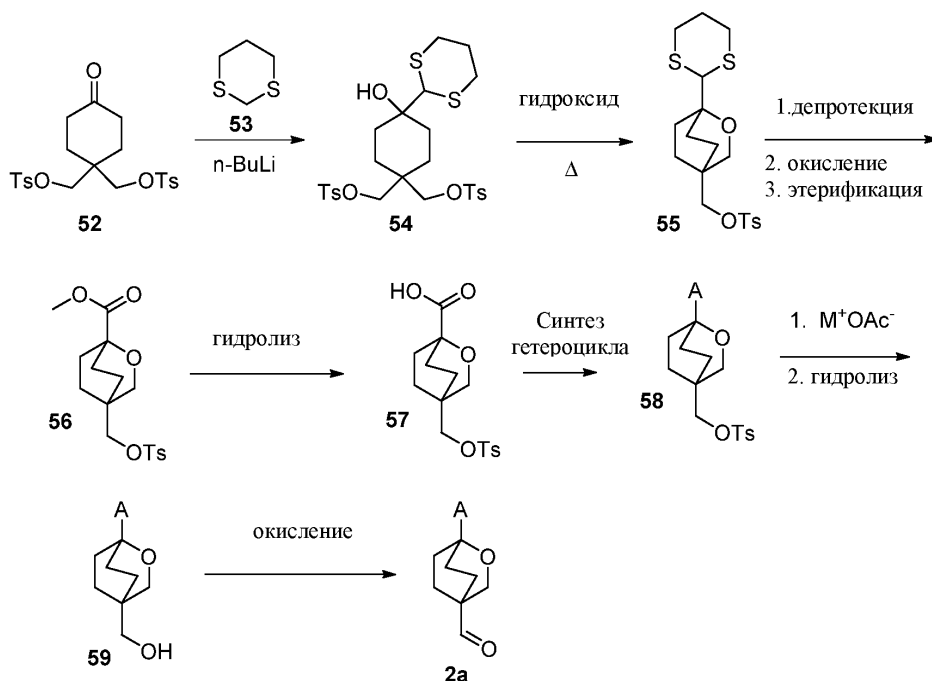


На схеме 14 описан синтез промежуточного соединения 40, где А представляет собой 3-(5-замещенное-1,2,4-оксадиазолильное) кольцо. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута амидному синтезу путем обработки активирующим агентом, таким как BOP или HATU, в присутствии растворителя,

такого как DCM и DMF, и органического основания, такого как в виде Et<sub>3</sub>N или DIPEA, при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения 34. Промежуточное соединение 34 можно превратить в промежуточное соединение 35 путем обработки трифторуксусным ангидридом в пиридине при 0°C или путем обработки POCl<sub>3</sub> и основанием, таким как имидазол. Промежуточное соединение 36 может быть синтезировано путем реакции промежуточного соединения 35 с гидроксилмином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483. По-разному замещенные промежуточные соединения 37 могут быть подвергнуты реакции сочетания с промежуточными соединениями 36 с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP или EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксане или DMF) при комнатной температуре. Затем ациклическое промежуточное соединение может быть циклизовано при повышенных температурах (от 60°C до 100°C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем проведения сочетания кислот 37 с амидоксимами 36 при повышенных температурах (от 60°C до 100°C) с получением промежуточных соединений формулы 38. Последующий гидролиз промежуточного соединения 38 основанием гидроксидом щелочного металла может обеспечить кислоту, которая может быть подвергнута восстановлению в присутствии восстанавливающих агентов на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H или NaBH<sub>4</sub>) в хлорированном или эфирном растворителе, таком как DCM, простой эфир, 1,4-диоксан или THF, с получением промежуточного соединения 39. Промежуточное соединение 39 может быть окислено до промежуточного соединения 40 по методикам, известным специалистам в данной области, с использованием условий окисления (например, периодан Десс-Мартина, условия окисления Сверна, PDC или PCC). Промежуточные соединения 40 могут быть превращены в соединения формулы I с помощью стадий, описанных на схеме 1.

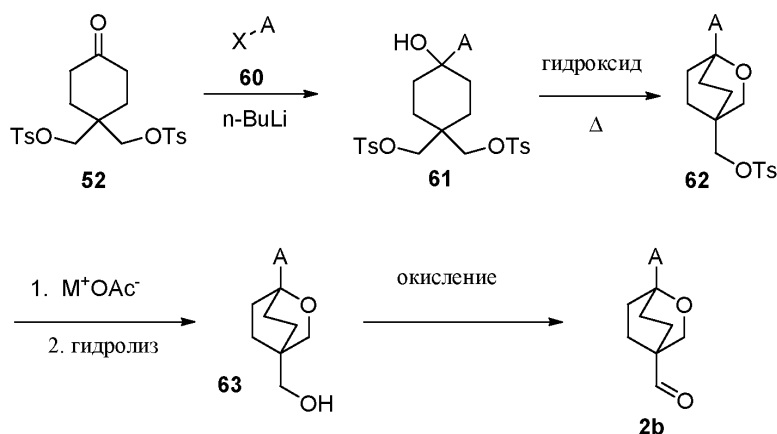
На схеме 15 (фиг. 3) описан синтез соединений формулы I (a-d). Промежуточные соединения, представленные формулой 31 (синтез описан на схеме 12), могут быть подвергнуты этерификации. Промежуточное соединение 31 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, известных специалисту в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать со спиртами в присутствии основания с образованием соединений формулы Ia. Промежуточное соединение 31 может быть подвергнуто синтезу амида путем активации кислоты с помощью активирующего агента (например, BOP, CDI или HATU) в растворителе (например, DCM или DMF) в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) при температуре окружающей среды или в условиях нагревания в присутствии хлорида аммония или замещенного амина (например, алкил, циклоалкил, арил и гетероарил) с получением амидов формулы Ib. Промежуточное соединение 31 может быть подвергнуто синтезу первичного амида путем обработки активирующим агентом (например, BOP, CDI или HATU) в растворителе (например, DCM или DMF) в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) и хлорида аммония при температуре окружающей среды. Полученный таким образом первичный амид может быть обработан i) трифторуксусным ангидридом в пиридине при 0°C или ii) POCl<sub>3</sub> и имидазолом с получением нитрилов формулы Ic. Промежуточное соединение 31 может быть активировано с использованием любого количества реагентов, известных специалисту в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат и этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от от -30°C до 0°C. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с сульфонидами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин или N-метилморфолина) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от 0°C до 90°C с образованием ацилсульфонамидов формулы Id.

Схема 16



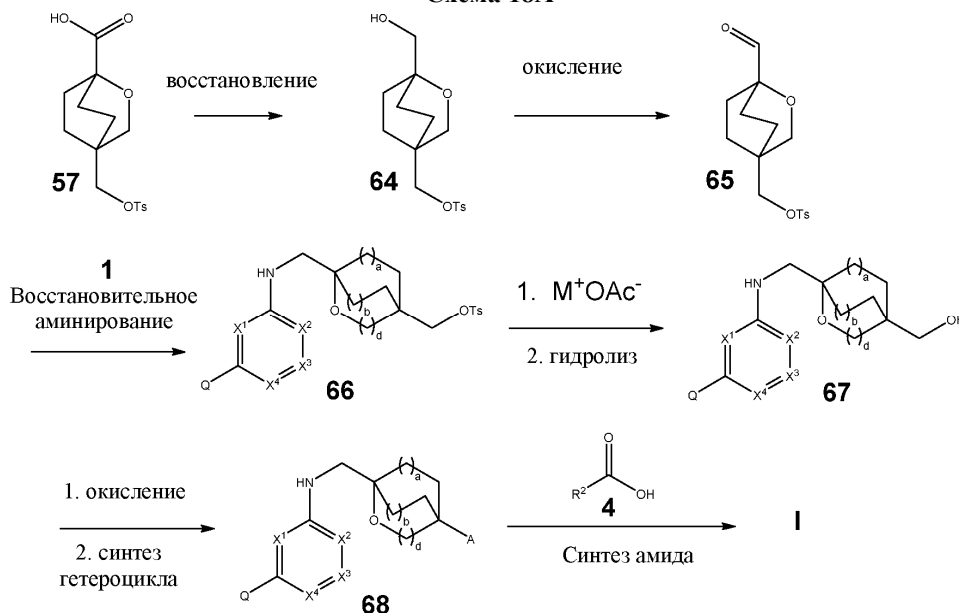
На схеме 16 описан синтез промежуточного соединения 2a. Промежуточное соединение 52 может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными Singh, S. B. et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614). Промежуточное соединение 53 может быть депротонировано с помощью n-BuLi в эфирном растворителе (например, THF и 1,4-диоксан) при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , а затем подвергнуто взаимодействию с промежуточным соединением 52 с получением промежуточного соединения 54. Промежуточное соединение 54 может быть циклизовано в присутствии основания гидроксида щелочного металла при повышенной температуре ( $70^{\circ}\text{C}$ ) с образованием промежуточного соединения 55. Депротекция тиоацетала может быть выполнена с использованием любого количества реагентов (например, NCS,  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ , или DDQ) с получением альдегида, который может быть окислен до кислоты с использованием окисляющего агента ( $\text{NaClO}_2$ , PCC, PDC или  $\text{KMnO}_4$ ), а затем этерифицирован реакцией с метанолом с получением промежуточного соединения 56. Последующий гидролиз промежуточного соединения 56 с помощью основания гидроксида щелочного металла может дать промежуточное соединение 57. Промежуточное соединение 57 может быть превращено в различные гетероциклы (A) с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений промежуточного соединения 58. Промежуточное соединение 58 может быть обработано солью ацетата (например, CsOAc или KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или NMP) при повышенных температурах ( $120^{\circ}\text{C}$ ) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 59. Промежуточное соединение 59 может быть окислено с помощью методов, признанных специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC) с получением соединений формулы 2a. Промежуточные соединения 2a могут быть превращены в соединения формулы I, используя стадии, описанные на схеме 1.

Схема 17



На схеме 17 описан альтернативный синтез промежуточного соединения 2b. Промежуточное соединение 52 может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными Singh, S. B. et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614). Галогенированные гетероциклы 60 (коммерчески доступные или полученные способами, известными специалистам в данной области) могут быть обработаны основанием (таким как, например, *n*-BuLi, *s*-BuLi или MeLi) в эфирном растворителе (например, THF или 1,4-диоксан) при температуре в диапазоне от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , а затем подвергнуты реакции с кетоном 52 с получением промежуточного соединения 61. Промежуточное соединение 61 может быть циклизовано в присутствии основания гидроксида щелочного металла при повышенной температуре ( $70^{\circ}\text{C}$ ) с получением промежуточного соединения 62. Промежуточное соединение 62 может быть обработано солью ацетата (например, CsOAc или KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или NMP) при повышенных температурах ( $120^{\circ}\text{C}$ ) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 63. Промежуточное соединение 63 может быть окислено методами, известными специалистам в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC) с получением промежуточного соединения 2b. Промежуточное соединение 2b превращают в соединения формулы I, используя стадии, описанные на схеме 1.

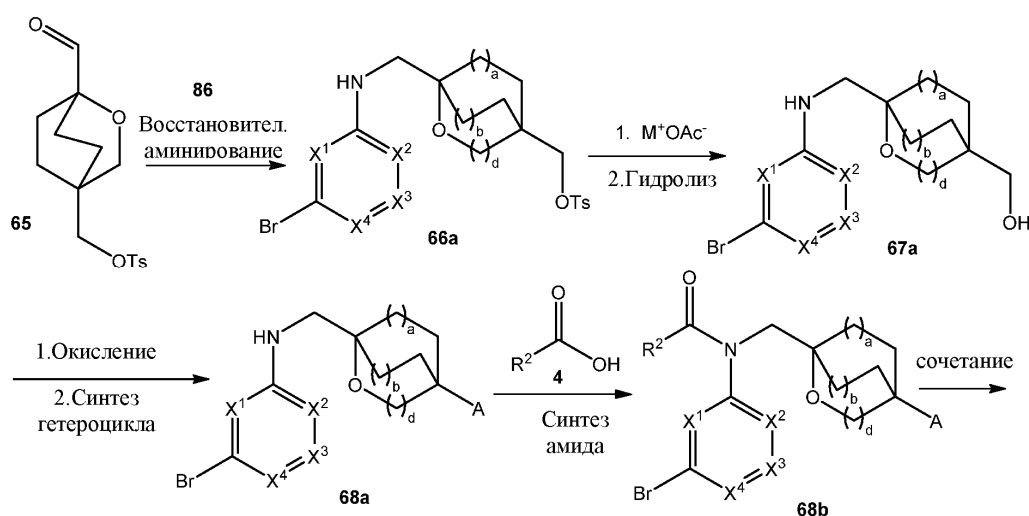
Схема 18A



На схеме 18A описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 57 (синтез описан на схеме 16) подвергают восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидроксида (например, LAH, DIBAL-H или  $\text{NaBH}_4$ ) с получением промежуточного соединения 64. Промежуточное соединение 64 может быть окислено до альдегида 65 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 65 подвергают восстановительному аминированию, используя многочисленные известные способы, узнаваемые специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной темпе-

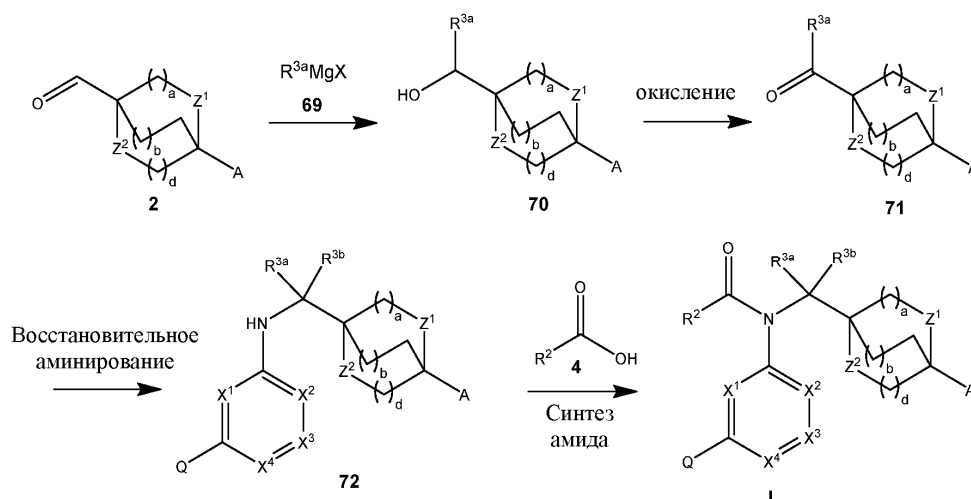
ратуре или при температуре кипения кипячении с последующим восстановлением имида восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 66. Промежуточное соединение 66 может быть обработано солью ацетата (например, CsOAc или KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 67. Промежуточное соединение 67 может быть окислено до кислоты путем использования окисляющего агента (NaClO<sub>2</sub>, PCC, PDC или KMnO) с последующим синтезом различных гетероциклов (A), используя многочисленные известные способы, узнаваемые специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 68. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 68 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

Схема 18В



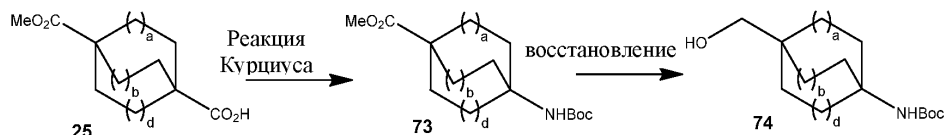
На схеме 18В описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 65 (как показано на схеме 18А) можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, узнаваемых специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имида восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 66а. Промежуточное соединение 66а может быть обработано ацетатной солью (например, CsOAc или KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF или NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 67а. Промежуточное соединение 67а может быть окислено до кислоты с помощью окисляющего агента (NaClO<sub>2</sub>, PCC, PDC или KMnO<sub>4</sub>) с последующим синтезом различных гетероциклов (A) с использованием многочисленных известных способов, узнаваемых специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 68а. Промежуточное соединение 68а может быть превращено в соединения формулы I, следуя стадиям, описанным на схеме 13.

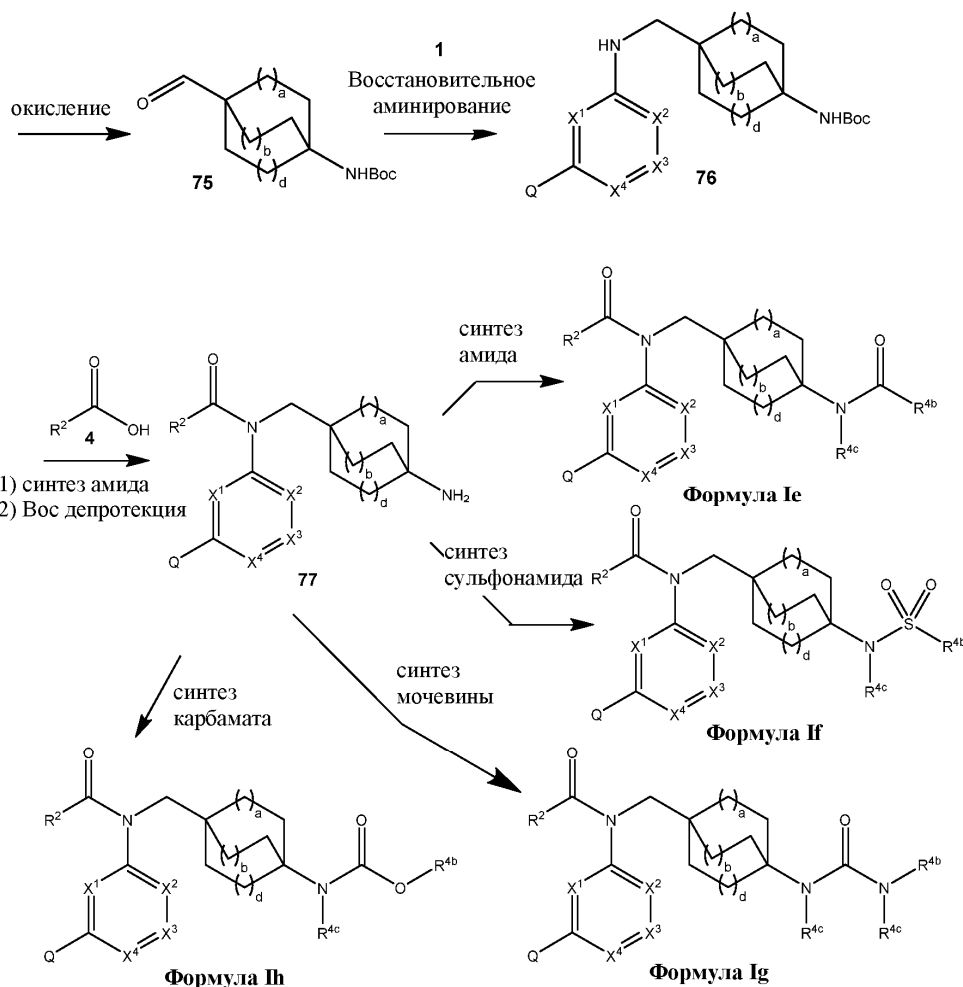
Схема 19



На схеме 19 описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 2 может быть подвергнуто обработке магниевыми органическими реагентами в эфирном растворителе (таким как  $Et_2O$  или THF) при температуре в диапазоне от  $-78^\circ C$  до  $0^\circ C$  с получением промежуточного соединения 70. Промежуточное соединение 70 может быть окислено до промежуточного соединения 71 по методикам, признанными специалистом в данной области, в условиях окисления с использованием окисляющих агентов, таких как периодинан Десса-Мартина, PDC или PCC. Промежуточное соединение 71 и промежуточное соединение I в полярном протонном растворителе, таком как MeOH или EtOH, можно обработать триэтилсиланом и хлоридом индия при температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений формулы 72. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования с использованием любого количества реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от  $-30^\circ C$  до  $0^\circ C$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 72 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

Схема 20





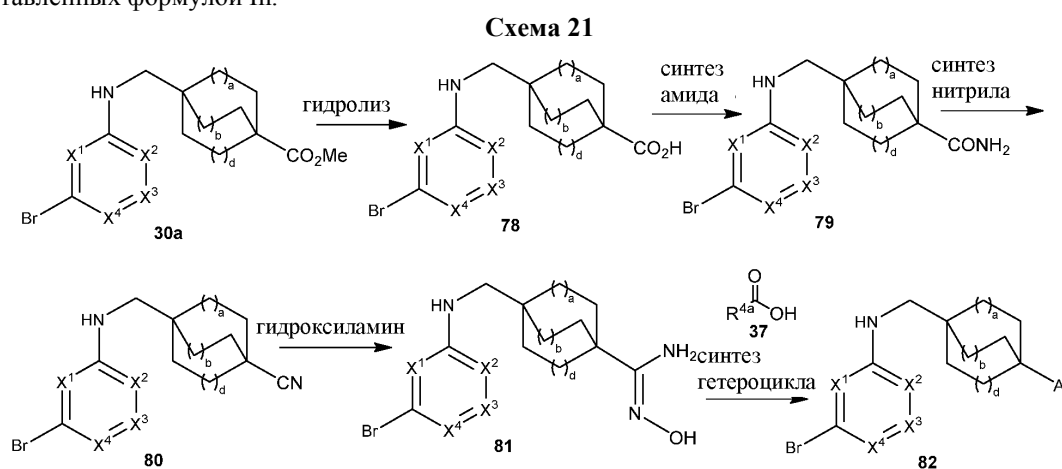
На схеме 20 описан синтез соединений формулы I (e-g) (где "A" представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение 25 может быть превращено в промежуточное соединение 73 посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205). Промежуточное соединение 73 может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H или  $\text{NaBH}_4$ ) с получением промежуточного соединения 74. Промежуточное соединение 74 может быть окислено до альдегида 75 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодидан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 75 можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, узнаваемых специалистам в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксидборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 76. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования с использованием любого количества реагентов, узнаваемых специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от  $-30^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 76 в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Амидное промежуточное соединение может быть подвергнуто удалению Boc-защиты в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) с помощью трифторуксусной кислоты при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 77. Промежуточное соединение 77 может быть подвергнуто множеству различных превращений с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы, с получением вариантов формулы I.

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

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

Мочевины. Промежуточное соединение 77 может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N, DIPEA или пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или DCE) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой Ig. Альтернативно, промежуточное соединение 77 можно активировать обработкой трифосгеном в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) в растворителе (например, DCM или DCE) при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Затем активированное промежуточное соединение 3 может быть обработано замещенным алкиламином, ариламином или гетероариламином в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) в растворителе (например, DCM или DCE) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой Ig.

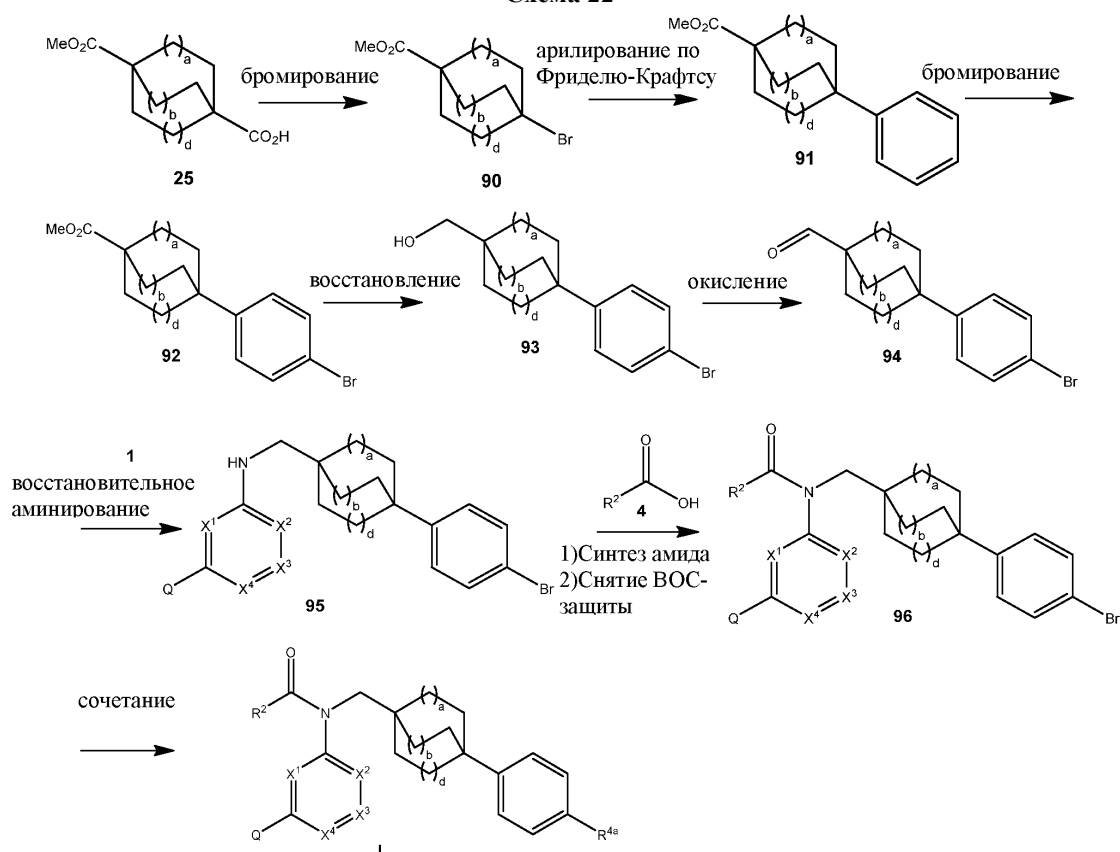
Карбаматы. Промежуточное соединение 77 может быть обработано хлорформатами в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N, DIPEA или пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE или THF) при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры с получением карбаматов, представленных формулой Ih.



На схеме 21 описан синтез промежуточных соединений 82, где А представляет собой 3-(5-замещенное-1,2,4-оксадиазолильное) кольцо. Промежуточное соединение 30а (синтезированное, как описано на схеме 12) может быть гидролизовано основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 78. Промежуточное соединение 78 может быть подвергнуто синтезу первичного амида путем активации кислоты с помощью активирующего агента (например, BOP, CDI или HATU) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или DMF) в присутствии основания (например, Et<sub>3</sub>N или DIPEA) при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения 79. Промежуточное соединение 79 может быть превращено в промежуточное соединение 80 с использованием различных способов, узнаваемых специалистами в данной области, включая, но без ограничения, обработку реагентом (например, POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> или TFAA) и основанием (например, имидазол, Et<sub>3</sub>N и DIPEA). Промежуточное соединение 81 может быть синтезировано путем реакции промежуточного соединения 80 с гидроксилмином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483. Промежуточное соединение 37 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, легко узнаваемыми специалистом в данной области. Промежуточные соединения 37 могут быть подвергнуты сочетанию с промежуточными соединениями 81 с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP или EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан или DMF) при комнатной температуре. Затем ациклическое промежуточное соединение может быть подвергнуто циклизации при повышенных температурах (от 60°C до 100°C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем выполнения сочетания промежуточных соединений 37 с промежуточными соединениями 81 при повышенных температурах (от 60°C до 100°C) с получением оксадиазолов 82. Промежуточные соединения 82 можно превратить в соединения формулы I посредством последовательного синтеза амида и сочетания, как описано на схеме 13.



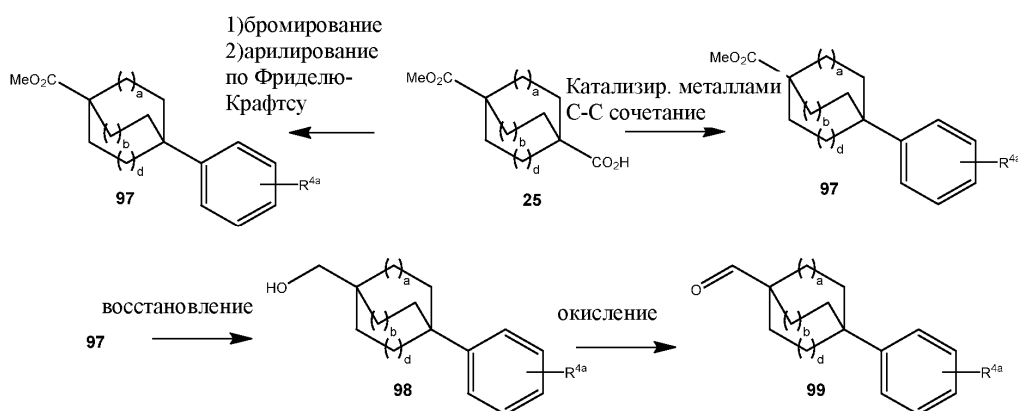
Схема 22



На схеме 22 описан синтез соединений формулы I (где "A" представляет собой арил). Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута реакции бромирования бромом в присутствии оксида ртути в дибромметане в качестве растворителя в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 90 (как описано Owen et. al. PCT Int. Appl., 2014113485, 2014). Промежуточное соединение 90 можно превратить в промежуточное соединение 91 в бензоле в присутствии  $AlCl_3$  в условиях, описанных Piyasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015. Промежуточное соединение 91 можно подвергнуть бромированию в присутствии трифторацетата серебра и брома в  $CHCl_3$  при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 92 (описано Piyasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015). Промежуточное соединение 92 можно подвергнуть восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H или  $NaBH_4$ ) с получением промежуточного соединения 93. Промежуточное соединение 93 можно окислить до альдегида 94 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 94 можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, узнаваемых специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 95. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования с использованием любого количества реагентов, известных специалисту в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от  $-30^\circ C$  до  $0^\circ C$ . Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 95 в присутствии основания с образованием промежуточного соединения 96. Промежуточное соединение 96 может быть подвергнуто различным катализируемым металлами реакциям (включая, но без ограничения, реакции, такие как реакции сочетания Ульмана, Сузуки, Бухвальда и Стилле) в присутствии металлического катализатора (например,  $CuBr$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  или  $Pd(dppf)Cl_2$ ) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как трициклогексилфосфин или dppf) при необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточного соединения 96 можно осуществлять с различными партнерами сочетания, такими как алкиламины, ариламины, гетероариламины, тиолы и спирты. Реакцию сочетания Сузуки или Стилле промежуточного соединения 96 можно осуществлять с различными партнерами сочетания, такими как алкенилбороновые кислоты, арилбороновые кислоты, гетероа-

рилбороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания можно осуществлять в присутствии основания, когда это необходимо (включая, но без ограничения,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  или  $\text{NaOtBu}$ ), и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF или вода, или смесь двух или трех из этих растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы I.

Схема 23

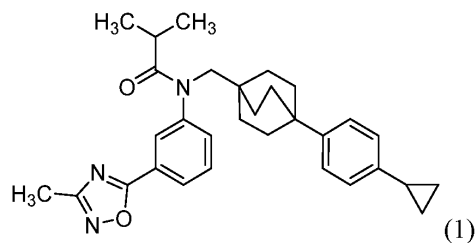


На схеме 23 описан синтез промежуточных соединений 99. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута бромированию с последующим арированием по Фриделю-Крафтсу в присутствии подходящим образом замещенных аренов, как описано на схеме 22, с получением промежуточного соединения 97. Альтернативно, промежуточное соединение 97 может быть синтезировано посредством реакций декарболирующего перекрестного сочетания типа Негиси или Сузуки. Промежуточное соединение 25 может быть активировано в виде сложного эфира N-гидроксифталимида или сложного эфира N-гидроксibenзотриазола, в виде редокс-активного сложного эфира, и может быть обработано цинкорганическими или борорганическими кислотами, или реактивами Гриньяра по-разному замещенных арилов в присутствии металлических катализаторов (например,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  или  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ ), как описано в работе Toriyama, F. et al J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 11132-11135, и цитированных в ней ссылок, с получением промежуточного соединения 97. Промежуточное соединение 97 можно подвергнуть восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H или  $\text{NaBH}_4$ ) с получением промежуточного соединения 98. Промежуточное соединение 98 может быть окислено до альдегида 99 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC). Промежуточное соединение 99 можно превратить в соединения формулы I (где "A" представляет собой арил), используя стадии, описанные на схеме 1.

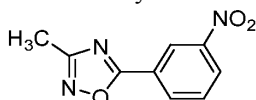
Последовательность стадий, включающих введение групп "Q" и "A", может быть взаимозаменяемо осуществлена на схемах в зависимости от ситуации.

Пример 1.

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



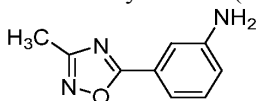
Стадия А. Промежуточное соединение 1 А. Получение 3-метил-5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола



К раствору 3-нитробензойной кислоты (1 г, 5,98 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (E)-N'-гидроксиацетимидамид (0,887 г, 11,97 ммоль) (коммерчески доступный), BOP (2,65 г, 5,98 ммоль) с последующим TEA (2,502 мл, 17,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

нием неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-20% EtOAc/PE). Фракции, содержащие соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 1,389 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

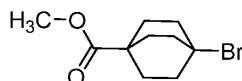
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.50-8.54 (m, 2H), 7.94 (t,  $J=8.00$  Гц, 1H), 2.47 (s, 3H).  
Стадия В. Промежуточное соединение 1В. Получение 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



К раствору промежуточного соединения 1А (0,15 г, 0,731 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (0,2 мл) добавляли хлорид олова(II) (0,693 г, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали 10% водным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 0-20% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 0,705 ммоль, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35-7.15 (m, 3H), 6.83 (ddd,  $J=7.8, 2.3, 1.3$  Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI) 176 (M+H).

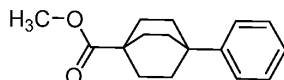
Стадия С. Промежуточное соединение 1С. Получение метил-4-бромбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (10 мл) добавляли красный оксид ртути (1,735 г, 8,01 ммоль) и нагревали до 80°C. К указанной выше реакционной смеси по каплям добавляли бром (0,364 мл, 7,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и твердые вещества промывали дибромметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 4,05 ммоль, выход 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.56 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 6H), 1.94-1.85 (m, 6H).

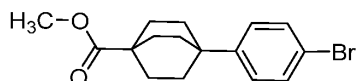
Стадия D. Промежуточное соединение 1D. Получение метил 4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Хлорид алюминия (2,70 г, 20,23 ммоль) переносили в двухгорлую круглодонную колбу на 50 мл в атмосфере азота и охлаждали до -10°C. В реакционную колбу добавляли бензол (12,72 мл, 142 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор промежуточного соединения 1С (1 г, 4,05 ммоль) в бензоле (12,72 мл, 142 ммоль) при -10°C, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и слои разделяли. Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 2,097 ммоль, выход 52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.34-7.30 (m, 4H), 7.21 (dt,  $J=5.8, 2.6$  Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 12H). MS (ESI) 445 (M+H).

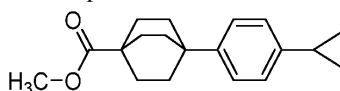
Стадия E. Промежуточное соединение 1E. Получение метил-4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Промежуточное соединение 1D (0,8 г, 3,27 ммоль) переносили в двухгорлую круглодонную колбу на 50 мл в атмосфере азота при комнатной температуре и добавляли  $\text{CHCl}_3$  (20 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли трифторацетат серебра (0,868 г, 3,93 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли раствор  $\text{Br}_2$  (0,169 мл, 3,27 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали  $\text{CHCl}_3$  (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердые вещества растирали с н-гексаном с получением указанного в заголовке соединения (0,74 г, 1,580 ммоль, выход 48%). MS (ESI) 323 (M+H).

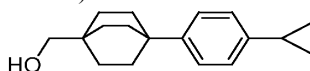
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J=8.7$  Гц, 2H), 7.20 (d,  $J=8.7$  Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.99-1.78 (m, 12H).

Стадия F. Промежуточное соединение 1F. Получение метил-4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 1E (500 мг, 1,547 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (199 мг, 2,320 ммоль) и трехосновного фосфата калия (985 мг, 4,64 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали и снова заполняли аргоном в течение 10 мин. К этой смеси добавляли ацетат палладия(II) (34,7 мг, 0,155 ммоль) и трициклогексилфосфин (87 мг, 0,309 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 час. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем выливали в холодную воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-20% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 0,580 ммоль, выход 38%). MS (ESI) 285 (M+H).

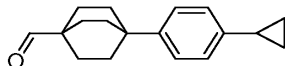
Стадия G. Промежуточное соединение 1G. Получение (4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Промежуточное соединение 1F (330 мг, 1,160 ммоль) помещали в двухгорлую круглодонную колбу в атмосфере азота и добавляли THF (10 мл). Раствор охлаждали до -78°C, а затем добавляли DIBAL-H (2,3 мл, 2,321 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-20% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,975 ммоль, выход 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.34 (d, J=5.5 Гц, 1H), 3.07 (d, J=5.4 Гц, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 0.89 (dd, J=2.2, 8.4 Гц, 2H), 0.65-0.51 (m, 2H).

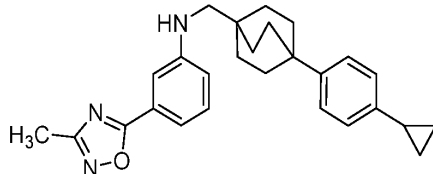
Стадия H. Промежуточное соединение 1H. Получение 4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1G (260 мг, 1,014 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (516 мг, 1,217 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-20% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,786 ммоль, выход 78%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9.61-9.42 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.02 (d, J=8.3 Гц, 2H), 1.91-1.83 (m, 7H), 1.81-1.73 (m, 6H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.67 (dd, J=1.6, 5.0 Гц, 2H).

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



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1B (34,4 мг, 0,197 ммоль) и промежуточного соединения 1H (50 мг, 0,197 ммоль) в MeOH добавляли AcOH (5,63 мкл, 0,098 ммоль), а затем молекулярные сита 4Å (5 мг). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли цианоборгидрид натрия (37,1 мг, 0,590 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (10 мл). Раствор EtOAc выливали в холодную воду (5 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (картридж с силикагелем 4 г, градиент 0-30% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,074 ммоль, выход 38%). MS (ESI) 414 (M-H).

Стадия J. Пример 1. Получение N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-

(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)изобутирамида

К раствору промежуточного соединения II (15 мг, 0,036 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,020 мл, 0,145 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. К указанной выше реакционной смеси добавляли изобутирилхлорид (7,73 мг, 0,073 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-80% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг, 10,1 мкмоль, 28%).

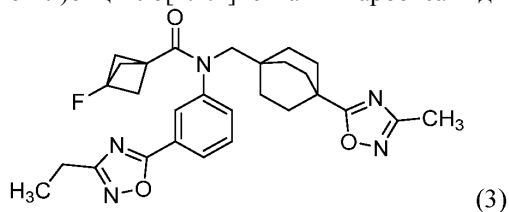
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (s, 2H), 7.82-7.63 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.94 (d, J=8.1 Гц, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 6H), 1.49-1.30 (m, 6H), 1.02-0.76 (m, 9H), 0.64-0.47 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) 1826; MS (ESI) 484 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 1, путем замены промежуточного соединения II и соответствующего хлорангидрида.

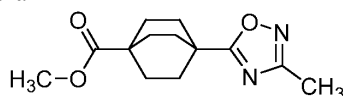
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
2		482	3063
2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.20-7.02 (m, J = 8.1 Гц, 2H), 6.99-6.81 (m, J = 8.6 Гц, 2H), 3.71 (br. s., 2H), 2.44 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 7H), 0.92-0.79 (m, 4H), 0.66 (br. s., 2H), 0.61-0.53 (m, 2H)		

Пример 3.

N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N'-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



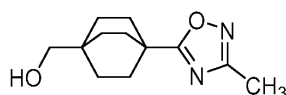
Стадия А. Промежуточное соединение 3А. Получение метил 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксил ата



К раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2 г, 9,42 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли (Е)-N'-гидроксиацетимидаид (1,396 г, 18,85 ммоль), ВОР (4,17 г, 9,42 ммоль), а затем ТЕА (3,94 мл, 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали до 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 2,277 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 6H), 1.86-1.78 (m, 6H).

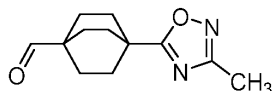
Стадия В. Промежуточное соединение 3В. Получение (4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 3A, там, где это необходимо. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 4 г, силикагель, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением желаемого продукта (0,58 г, 2,348 ммоль, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.41 (br. s., 1H), 3.08 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H).

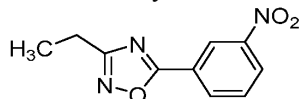
Стадия С. Промежуточное соединение 3C. Получение 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К раствору промежуточного соединения 3B (0,58 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли периодинан Десс-Мартина (2,213 г, 5,22 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (2x50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, силикагель, 12 г, 0-20% EtOAc/PE). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 1,984 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H).

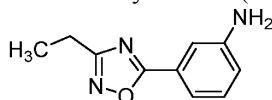
Стадия D. Промежуточное соединение 3D. Получение 3-этил-5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола



К перемешиваемому раствору (E)-N<sup>1</sup>-гидроксипропионимидамида (0,522 г, 5,93 ммоль) и DIPEA (1,882 мл, 10,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 3-нитробензоилхлорид (1 г, 5,39 ммоль) при температуре 0°C, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт растворяли в EtOAc. Органический раствор промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Раствор полученного выше остатка в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до 0°C. Раствор 1 М ТВАФ в THF (5,06 мл, 5,06 ммоль) добавляли в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-15% EtOAc/PE). Фракции, содержащие желаемое соединение, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 3,47 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78-8.74 (m, 1H), 8.57-8.50 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 3H).

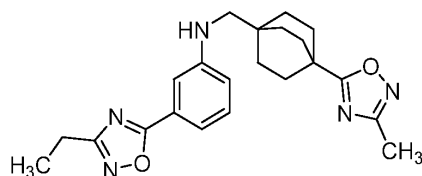
Стадия E. Промежуточное соединение 3E. Получение 3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



К раствору промежуточного соединения 3D (1 г, 4,56 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли хлорид олова(II) (2,60 г, 13,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 10% водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, а затем рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 2,85 ммоль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.33-7.29 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.78 (q, J=7.5 Гц, 2H), 1.28 (t, J=7.5 Гц, 3H). MS (ESI) 190 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 3F. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II путем замены промежуточного соединения 3E и промежуточного соединения 3C там, где это необходимо: (0,13 г, 0,297 ммоль, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.92 (dd, J=7.9, 1.8 Гц, 1H), 5.99 (t, J=5.5 Гц, 1H), 2.89 (d, J=5.9 Гц, 2H), 2.78 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.28 (t, J=7.6 Гц, 3H). MS (ESI) 394 (M+H).

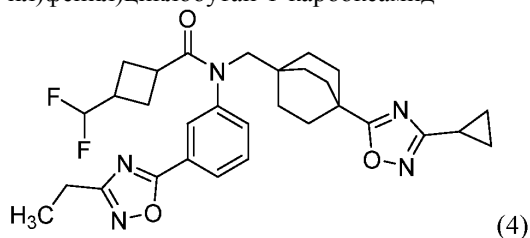
Стадия G. Пример 3. Получение N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К раствору промежуточного соединения 3F (20 мг, 0,051 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (6,61 мг, 0,051 ммоль) (синтезированной, как описано в Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, 73, 11597-11601) в дихлорметане (2 мл) добавляли пиридин (0,012 мл, 0,152 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли POCl<sub>3</sub> (9,47 мкл, 0,102 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия, а затем рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-45% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,040 ммоль, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества (40 мг, 0,079 ммоль, выход 89%).

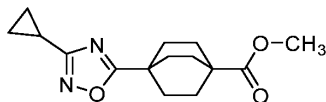
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15-8.08 (m, 1H), 8.06 (t, J=1.6 Гц, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.83 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.31 (t, J=7.6 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) 346; MS (ESI) 506 (M+H).

Пример 4.

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

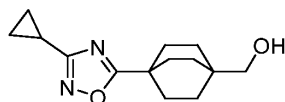


Стадия А. Промежуточное соединение 4А. Получение метил 4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксил ата



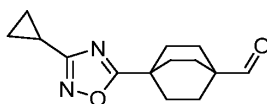
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты и (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамида (коммерчески доступный). Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 12 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 1,667 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 277 (M+H).

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



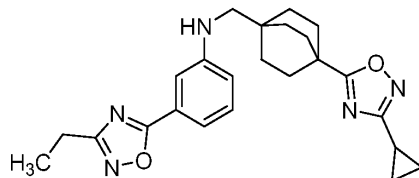
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 4А там, где это необходимо: (500 мг, 1,087 ммоль, выход 61%). MS (ESI) 249 (M+H).

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



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С путем замены промежуточного соединения 4В там, где это необходимо: (350 мг, 1,421 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 247 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 4D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 3Е и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (40 мг, 0,086 ммоль, выход 42%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.91 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 5.95 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.87 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.77 (q, J=7.5 Гц, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.28 (t, J=8.00 Гц, 3H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

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

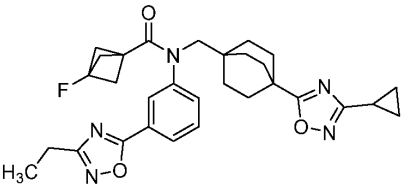
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 4D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (17 мг, 0,031 ммоль, выход 64,6 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08-7.94 (m, 2H), 7.81-7.57 (m, 2H), 6.23-5.68 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.30 (br. s., 1H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 9H), 1.41 (d, J=7.1 Гц, 6H), 1.31 (td, J=7.6, 0.7 Гц, 3H), 1.09-0.93 (m, 2H), 0.91-0.69 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) 322. MS (ESI) 552 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 4D и соответствующих кислот там, где это необходимо:

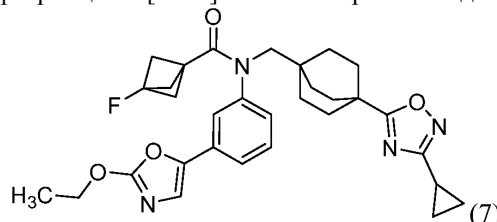
Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
5		586	182



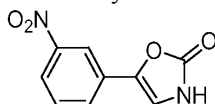
6		532	135
5	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.06 (br. s., 2H), 7.76 (d, $J$ = 7.3 Гц, 1H), 7.70 (t, $J$ = 7.5 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.05 (td, $J$ = 8.4, 3.8 Гц, 3H), 1.76 (d, $J$ = 8.1 Гц, 6H), 1.41 (br. s., 6H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.91-0.72 (m, 2H).		
6	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.16-8.07 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.85-7.61 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 2.83 (q, $J$ = 7.5 Гц, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.31 (t, $J$ = 7.6 Гц, 3H), 1.12-0.95 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H).		

Пример 7.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксioxазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



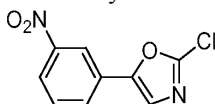
Стадия А. Промежуточное соединение 7А. Получение 5-(3-нитрофенил)оксазол-2(3H)-она



К перемешиваемому раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (5,0 г, 20,49 ммоль) и тиазолидин-2,4-диона (2,78 г, 23,77 ммоль) в DMF (22 мл) добавляли карбонат калия (3,96 г, 28,7 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл). Раствор фильтровали, твердые вещества промывали водой (100 мл) и сушили в высоком вакууме. Полученные твердые вещества растворяли в воде (45 мл) и THF (45 мл) и к нему добавляли моногидрат гидроксида лития (3,44 г, 82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь выливали в уксусную кислоту (4,69 мл, 82 ммоль) в ледяной воде (200 мл). Раствор фильтровали, твердые вещества промывали водой (50 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 10,67 ммоль, выход 52%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (br. s, 1H), 8.29 (t,  $J$ =2.0 Гц, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.93 (d,  $J$ =8.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H). MS (ESI) 205 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 7В. Получение 2-хлор-5-(3-нитрофенил)оксазола

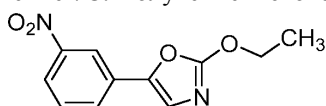


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7А (1,0 г, 4,85 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли тетраэтиламмония хлорид (1,929 г, 11,64 ммоль) и N,N'-диэтиланилин (0,724 г, 4,85 ммоль). Затем по каплям добавляли оксихлорид фосфора (4,61 г, 30,1 ммоль) и затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Продукт вносили в колотый лед и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), затем насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,980 ммоль, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (t,  $J$ =2.0 Гц, 1H), 8.25 (dt,  $J$ =7.4, 1.6 Гц, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H),

8.08 (s, 1H), 7.80 (t, J=8.0 Гц, 1H). MS (ESI) 226 (M+H).

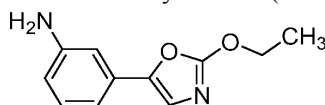
Стадия С. Промежуточное соединение 7С. Получение 2-этокси-5-(3-нитрофенил)оксазола



К охлажденному (0-5°C) и перемешиваемому раствору этиоксида натрия (144 мг, 0,445 ммоль) в THF (1,0 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 7В (100 мг, 0,445 ммоль) в THF (1,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,342 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 4.49 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.39 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

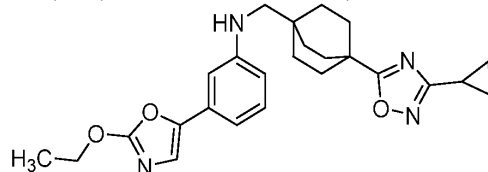
Стадия D. Промежуточное соединение 7D. Получение 3-(2-этоксиоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 7С (80 мг, 0,342 ммоль) растворяли в смеси этанола (0,8 мл), THF (0,4 мл) и воды (0,2 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли цинк (335 мг, 5,12 ммоль), а затем хлорид аммония (274 мг, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), затем рассолом (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,294 ммоль, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.19 (s, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 6.50 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.38 (t, J=7.3 Гц, 3H). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 7E. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 7D и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (50 мг, 0,115 ммоль, выход 59%) в виде коричневого воска.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (s, 1H), 7.07 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.56 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.61 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.84 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.37 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H). MS (ESI) 435 (M+H).

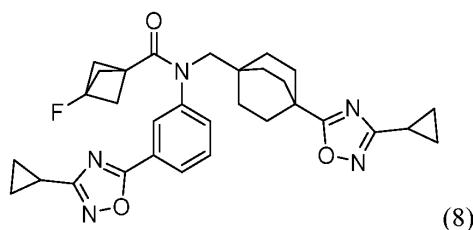
Стадия F. Пример 7. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 7E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (12,8 мг, 0,023 ммоль, выход 25,4 %).

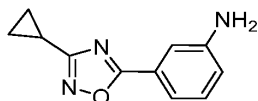
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.64-7.54 (m, 3H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.47 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.57 (d, J=5.1 Гц, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.51-1.30 (m, 9H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) 22. MS (ESI) 547 (M+H).

Пример 8.

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-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 8А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены 3-аминобензойной кислоты и (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамида там, где это необходимо: (2,3 г, 10,40 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.89 (dd, J=8.3, 1.8 Гц, 1H), 5.95 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.86 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.13-1.06 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H), MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 8В. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (100 мг, 0,232 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30-7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.89 (dd, J=8.3, 1.8 Гц, 1H), 5.95 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.86 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.13-1.06 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия С. Пример 8. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 8В и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (15 мг, 0,028 ммоль, выход 59,5 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.54-1.31 (m, 6H), 1.14 (dd, J=8.4, 2.6 Гц, 2H), 1.08-0.92 (m, 4H), 0.88-0.77 (m, 2H).

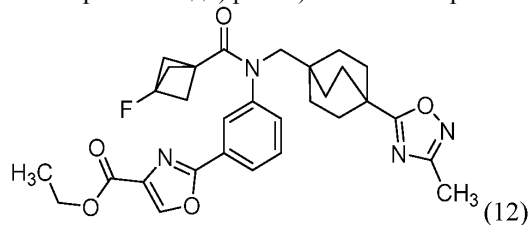
FXR EC<sub>50</sub> (nM) 137. MS (ESI) 544 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 8В и соответствующих кислот.

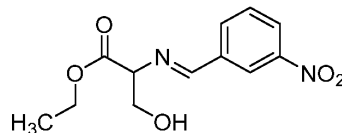
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
9		598	153
10		550	425
11		564	282
9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H), 1.51-1.29 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 4H), 0.87-0.76 (m, 2H).		
10	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.13-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 6H), 1.53-1.28 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.07-0.88 (m, 4H), 0.87-0.79 (m, 2H).		
11	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.16-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 3H), 1.94-1.69 (m, 8H), 1.65 (br. s., 1H), 1.50-1.29 (m, 6H), 1.12 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.07-0.88 (m, 4H), 0.88-0.70 (m, 2H).		

Пример 12.

Этил 2-(3-(3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат



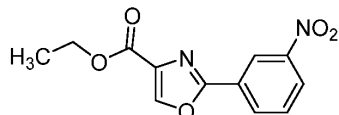
Стадия А. Промежуточное соединение 12А. Получение этил (Z)-3-гидрокси-2-((3-нитробензилиден)амино)пропаноата



К перемешиваемому раствору гидрохлорида этилового эфира L-серина (2,81 г, 16,54 ммоль) в THF (160 мл) при комнатной температуре добавляли Et<sub>3</sub>N (4,61 мл, 33,1 ммоль), сульфат магния (1,991 г,

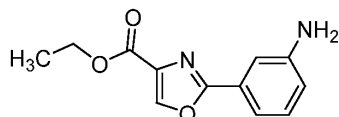
16,54 ммоль) и 3-нитробензальдегид (2,5 г, 16,54 ммоль) (коммерчески доступный). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали МТВЕ (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 8,28 ммоль, выход 50%), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 265 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 12В. Получение этил 2-(3-нитрофенил)оксазол-4-карбоксилата



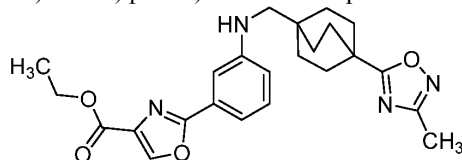
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12А (5 г, 18,78 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли бромтрихлорметан (5,58 мл, 56,3 ммоль) и DBU (8,49 мл, 56,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду и водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 120 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 11,33 ммоль, выход 60%). MS (ESI) 263 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 12С. Получение этил 2-(3-аминофенил)оксазол-4-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12В (1 г, 3,81 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 10% Pd на угле (0,203 г, 1,907 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в окружающей атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом. Раствор этилацетата концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 3,31 ммоль, выход 87%). MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 12D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 12С и промежуточного соединения 3С там, где это необходимо: (40 мг, 0,092 ммоль, выход 27%). MS (ESI) 437 (M+H).

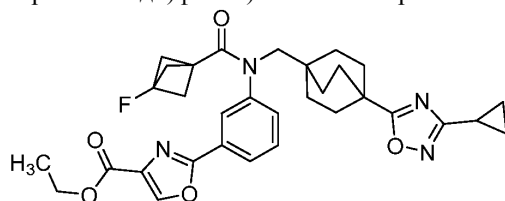
Стадия E. Пример 12. Получение этил 2-(3-(3-фтор-N-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилата

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 12D и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (3,5 мг, 6,38 мкмоль, выход 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.03 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 4.35 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.46 (d, J=8.1 Гц, 6H), 1.33 (t, J=7.1 Гц, 3H); FXR EC<sub>50</sub> (nM) 1714; MS (ESI) 549 (M+H).

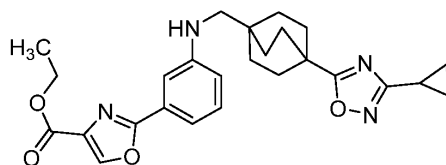
Пример 13.

Этил 2-(3-(N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат



(13)

Стадия A. Промежуточное соединение 13А. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 12С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (550 мг, 1,153 ммоль, выход 54%). MS (ESI) 463 (M+H).

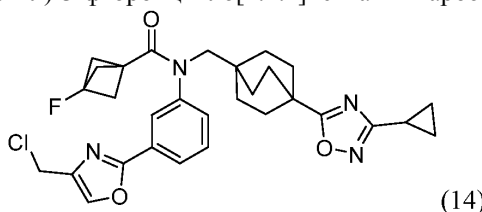
Стадия В. Пример 13. Получение этил 2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилата

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 13А и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (13,9 мг, 0,24 ммоль, выход 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 4.35 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.33 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (nM) 512; MS (ESI) 575 (M+H).

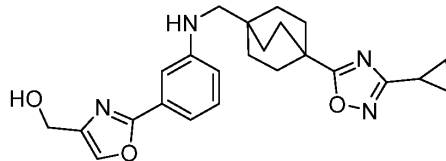
Пример 14.

N-(3-(4-(хлорметил)оксазол-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(14)

Стадия А. Промежуточное соединение 14А. Получение (2-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)оксазол-4-ил)метанола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13А (100 мг, 0,216 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до -78°C, добавляли DIBAL-H (0,432 мл, 0,432 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,110 ммоль, выход 51%). MS (ESI) 421 (M+H).

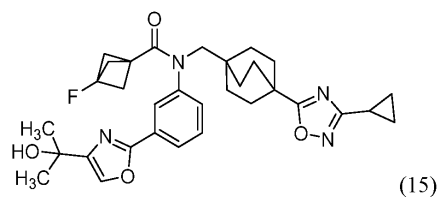
Стадия В. Пример 14. Получение N-(3-(4-(хлорметил)оксазол-2-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 14А (40 мг, 0,095 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (12,38 мг, 0,095 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,046 мл, 0,571 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (0,027 мл, 0,285 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-70% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций иницировали по сигналу MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 10,03 мкмоль, выход 11%).

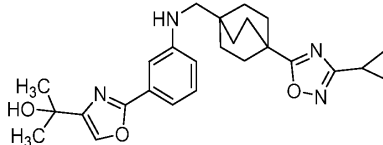
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (nM) 166; MS (ESI) 551 (M+H).

Пример 15.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 15А. 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 перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13А (50 мг, 0,108 ммоль) в THF (2 мл) добавляли метилмагнийбромид (0,108 мл, 0,324 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,067 ммоль, выход 62%). MS (ESI) 449 (M+H).

Стадия В. Пример 15. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 15А и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (3,0 мг, 5,14 мкмоль, выход 12%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03-7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.57(d, J=8.1 Гц, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.75-3.48 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.89 (br.s., 6H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 12H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 88; MS (ESI) 561 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 15А и соответствующих кислот там, где это необходимо:

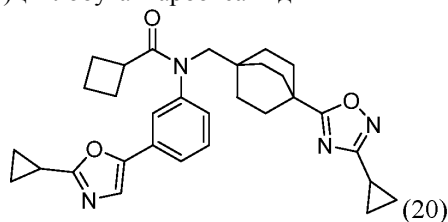
Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
16		567	318
17		581	309
18		581	154
19		615	327
16	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.53(m, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.94-2.73 (m, 3H), 2.34 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)		
17	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 6.01 (t, J = 56 Гц, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.02 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.76 (d, J = 8.8 Гц, 8H), 1.68 (br. s., 1H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.01 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H)		
18	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.00-7.92 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.2 Гц, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 1H), 2.18-1.99 (m, 3H),		



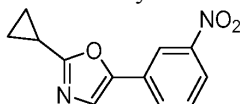
	1.92 (br. s., 1H), 1.89-1.59 (m, 9H), 1.52-1.32 (m, 12H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H)
19	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.60 (s, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 6H), 1.52-1.28 (m, 12H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.89-0.72 (m, 2H)

Пример 20.

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)циклобутанкарбоксамид



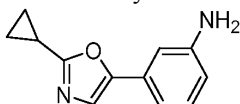
Стадия А. Промежуточное соединение 20А. Получение 2-циклопропил-5-(3-нитрофенил)оксазола



К перемешиваемому раствору (диацетоксид)бензола (1170 мг, 3,63 ммоль) в циклопропанкарбонитриле (50 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (2045 мг, 13,62 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 1-(3-нитрофенил)этан-1-он (500 мг, 3,03 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли DCM (100 мл) и промывали 10% солевым раствором (5×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 40 г, силикагель, 0-40% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 0,556 ммоль, выход 18%) в виде оранжево-красной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 1.93 (dd, J=7.8, 6.8 Гц, 1H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H). MS (ESI) 231 (M+H).

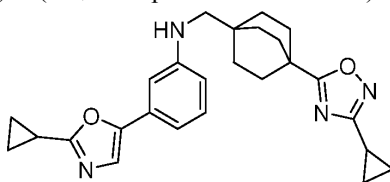
Стадия В. Промежуточное соединение 20В. Получение 3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 20А (300 мг, 1,303 ммоль) растворяли в смеси этанола (8 мл), THF (2 мл) и воды (4 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли цинк (1278 мг, 19,55 ммоль), затем хлорид аммония (1046 мг, 19,55 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток суспендировали в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), затем рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,099 ммоль, выход 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.29 (s, 1H), 7.07 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 6.52 (dt, J=8.0, 1.3 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 20С. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 20В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (220 мг, 0,511 ммоль, выход 68%) в виде коричневого воска.

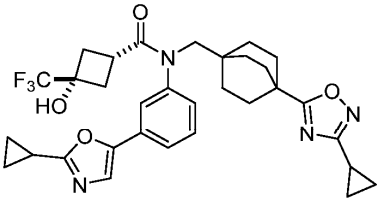
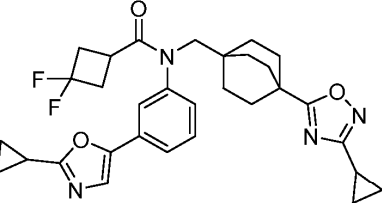
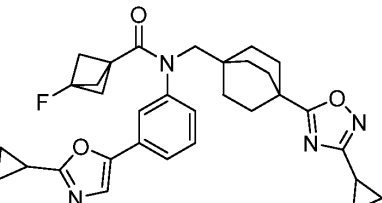
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (s, 1H), 7.10 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.87 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.77 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=8.0, 1.5 Гц, 1H), 5.62 (t, J=5.8 Гц, 1H), 2.85 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.64-1.53 (m, 6H), 1.11-0.94 (m, 6H), 0.88-0.83 (m, 2H). MS(ESI)431 (M+H).

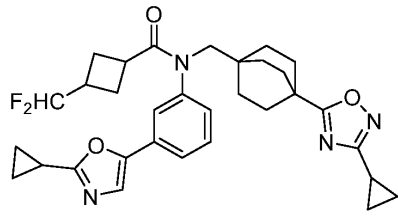
Стадия D. Пример 20. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропиллоксазол-5-ил)фенил)-циклобутанкарбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 20С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,5 мг, 0,022 ммоль, выход 47,8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65-7.54 (m, 3H), 7.48 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.09 (d, J=7.6 Гц, 1H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.64 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 6H), 0.87-0.78 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 138; MS (ESI) 513 (M+H).

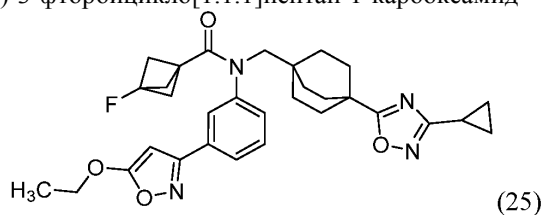
Следующие соединения синтезированы в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 20С и соответствующих кислот там, где это необходимо.:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
21		597	80
22		549	133
23		543	72

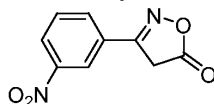
24		563	281
21	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.67 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.34 (t, J = 11.4 Гц, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 6H), 1.41 (br. s., 6H), 1.12-0.98 (m, 6H), 0.87-0.79 (m, 2H).		
22	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.69 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 6H), 1.53-1.30 (m, 6H), 1.13-0.96 (m, 6H), 0.89-0.76 (m, 2H).		
23	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.76-7.60 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.77 (t, J = 7.7 Гц, 6H), 1.54-1.27 (m, 6H), 1.16-0.93 (m, 6H), 0.89-0.74 (m, 2H).		
24	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.63-7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 5.90 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.30 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 2.18 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.68 (d, J = 11.5 Гц, 2H), 1.40 (m, 6H), 1.14-0.95 (m, 6H), 0.89-0.77 (m, 2H). (1H was buried under DMSO peak)		

Пример 25.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



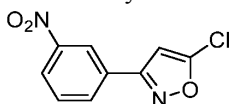
Стадия А. Промежуточное соединение 25А. Получение 3-(3-нитрофенил)изоксазол-5(4H)-она



К перемешиваемому раствору метил 3-(3-нитрофенил)-3-оксoproпаноата (1,0 г, 4,48 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,342 г, 4,93 ммоль) в воде (8 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли водой (50 мл), а затем фильтровали. Твердые вещества промывали водой (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением соединения (800 мг, 3,88 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58-8.50 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 1H). MS (ESI) 207 (M+H).

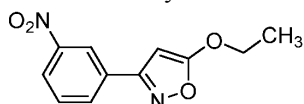
Стадия В. Промежуточное соединение 25В. Получение 5-хлор-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 25А (0,8 г, 3,88 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (2,170 мл, 23,28 ммоль) добавляли ТЕА (0,595 мл, 4,27 ммоль) и перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток вносили в измельченный лед, а затем экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), затем насыщенным водным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,579 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.66 (t,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.41 (ddd,  $J=8.3, 2.3, 1.0$  Гц, 1H), 8.34 (dt,  $J=7.9, 1.3$  Гц, 1H), 7.87 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.60 (s, 1H). MS (ESI) 242 (M+H).

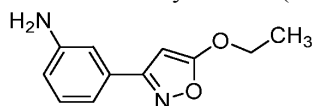
Стадия С. Промежуточное соединение 25С. Получение 5-этокси-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К охлажденному ( $0-5^\circ\text{C}$ ) и перемешиваемому раствору этиоксида натрия (151 мг, 2,226 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 25В (500 мг, 2,226 ммоль) в THF (5 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали водой (5 мл), а затем рассолом (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,921 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.58 (t,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.34 (d,  $J=1.0$  Гц, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.82 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.38 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.42 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

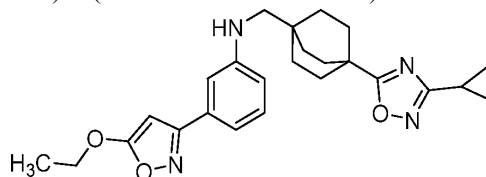
Стадия D. Промежуточное соединение 25D. Получение 3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)анилина



Промежуточное соединение 25С (450 мг, 1,921 ммоль) растворяли в смеси этанола (4 мл), THF (1 мл) и воды (2 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли цинк (1884 мг, 28,8 ммоль) с последующим добавлением хлорида аммония (1542 мг, 28,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали метанолом (5 мл). Объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли этилацетатом (10 мл). Последующий раствор промывали водой ( $2 \times 5$  мл), рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,077 ммоль, выход 56%) в виде коричневого воска.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.15-7.07 (m, 1H), 7.00 (t,  $J=2.0$  Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.32 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.42 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 25E. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 25D и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (200 мг, 0,460 ммоль, выход 63%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 435 (M+H).

Стадия F. Пример 25. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

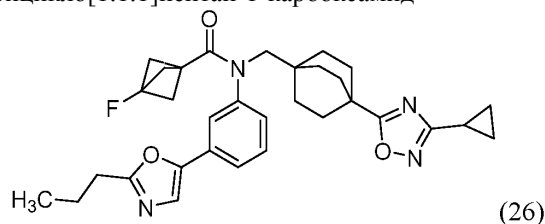
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 25E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (2,1 мг, 3,84 мкмоль, выход 8%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (t,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.54 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.36 (q,  $J=7.1$  Гц, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 9H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 2H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 87; MS (ESI) 547 (M+H).

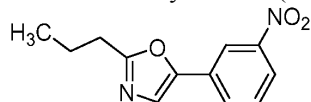
Пример 26.

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

пропилкоксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



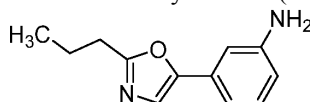
Стадия А. Промежуточное соединение 26А. Получение 5-(3-нитрофенил)-2-пропилкоксазола



К перемешиваемому раствору (диацетоксид)бензола (2,340 г, 7,27 ммоль) в бутиронитриле (10 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (4,09 г, 27,2 ммоль) и 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) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли DCM (100 мл). Последующий органический раствор промывали 10% водным соевым раствором (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Comblash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,292 ммоль, выход 21%) в виде коричневой жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.73 (t, J=8.0 Гц, 1H), 2.80 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Гц, 3H). MS (ESI) 233 (M+H).

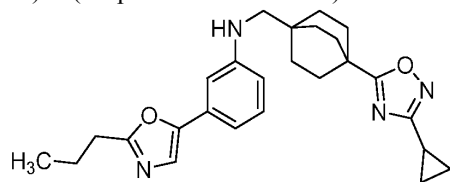
Стадия В. Промежуточное соединение 26В. Получение 3-(2-пропилкоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 26А (300 мг, 1,292 ммоль) растворяли в смеси этанола (8 мл), THF (2 мл) и воды (4 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли цинк (1267 мг, 19,38 ммоль) с последующим хлоридом аммония (1036 мг, 19,38 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), затем рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,088 ммоль, выход 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.75 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.74 (q, J=7.4 Гц, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Гц, 3H). MS (ESI) 203 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 26С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-пропилкоксазол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 26В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (140 мг, 0,324 ммоль, выход 66%) в виде коричневого воска.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.04 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.87 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.56 (dd, J=8.3, 1.8 Гц, 1H), 5.53 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.85 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.76 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Гц, 3H), 0.89-0.83 (m, 2H). MS (ESI) 433 (M+H).

Стадия D. Пример 26. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-пропилкоксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 26С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (8,2 мг, 0,015 ммоль, выход 33%).

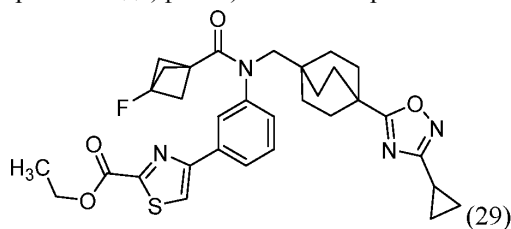
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7.1 Гц, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 2.79 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.82-1.69 (m, 8H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.04-0.92 (m, 5H), 0.87-0.79 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 72; MS (ESI) 545 (M+H).

Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 26С и соответствующих кислот, там, где это необходимо:

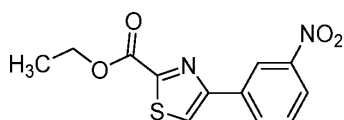
Пр. No	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
27		551	148
28		565	248
27	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.33(d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 4H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.76 (q, J = 7.3 Гц, 8H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 0.88-0.79 (m, 2H)		
28	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.29 (dd, J = 14.7, 8.3 Гц, 1H), 6.2-5.7 (m, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 10H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.08-0.90 (m, 5H), 0.89-0.79 (m, 2H)		

Пример 29.

Этил 4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилат



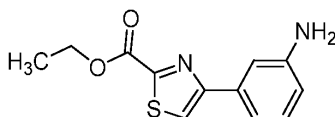
Стадия А. Промежуточное соединение 29А. Получение этил 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-карбоксилата



К перемешиваемому 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 реакционную смесь перемешивали 2 ч при 90°C. Реакционную смесь концентрировали и остаток суспендировали в холодной воде. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,23 ммоль, выход 69%). MS (ESI) 279 (M+H).

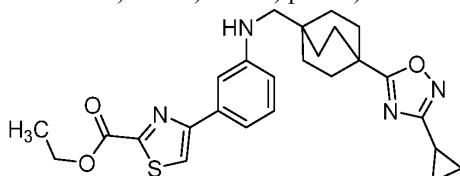
Стадия В. Промежуточное соединение 29В. Получение этил 4-(3-аминофенил)тиазол-2-

карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29А (500 мг, 1,797 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли дигидрат хлорида олова(II) (1338 мг, 5,93 ммоль) и конц. HCl (1,8 мл, 59,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли холодную воду. Водный раствор подщелачивали 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,886 ммоль, выход 49%). MS (ESI) 249 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 29С. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 29В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 0,466 ммоль, выход 58%). MS (ESI) 479 (M+H).

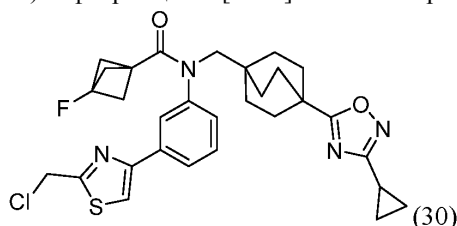
Стадия D. Пример 29. Получение этил 4-(3-(N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилата

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 29С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (15 мг, 0,025 ммоль, выход 60%).

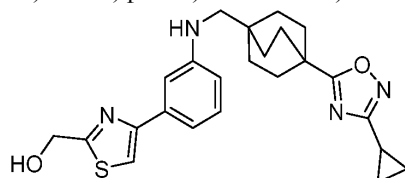
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.45 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.44 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.83-1.70 (m, 6H), 1.46 (d, J=8.1 Гц, 6H), 1.37 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1094; MS (ESI) 591 (M+H).

Пример 30.

N-(3-(2-(хлорметил)тиазол-4-ил)фенил)-N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 30А. Получение (4-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)тиазол-2-ил)метанола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29С (110 мг, 0,230 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до -78°C, добавляли DIBAL-H (0,460 мл, 0,460 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в двухфазную смесь насыщенного водного раствора хлорида аммония и EtOAc (50 мл), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,151 ммоль, выход 66%). MS (ESI) 437 (M+H).

Стадия В. Пример 30. Получение N-(3-(2-(хлорметил)тиазол-4-ил)фенил)-N-(((4-(3-циклопропил-

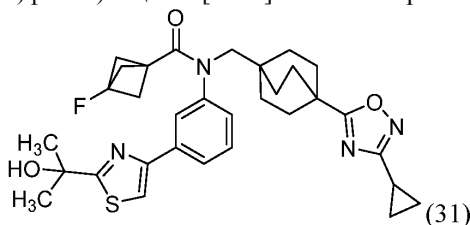
1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 30А (40 мг, 0,092 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (11,92 мг, 0,092 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,044 мл, 0,550 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (0,026 мл, 0,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной 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 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-70% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (9,4 мг, 0,016 ммоль, выход 17%).

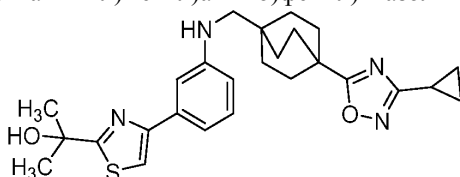
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.46 (d, J=7.8 Гц, 6H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 112; MS (ESI) 567 (M+H).

Пример 31.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 31А. Получение 2-(4-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)фенил)тиазол-2-ил)пропан-2-ола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29С (60 мг, 0,125 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли метилмагнийбромид (0,251 мл, 0,752 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,067 ммоль, выход 54%). MS (ESI) 465 (M+H).

Стадия В. Пример 31. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

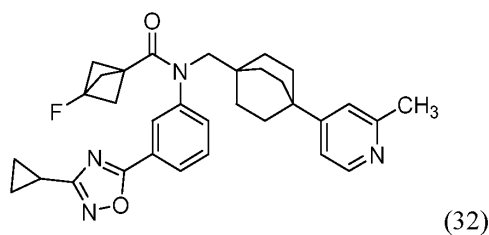
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 31А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (7,2 мг, 0,012 ммоль, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.60 (br. s., 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 260; MS (ESI) 577 (M+H).

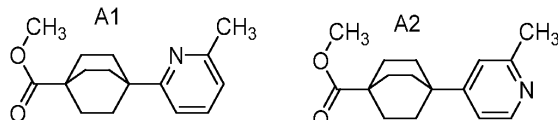
Пример 32.

N-(3-(3-циклопропан-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид





Стадия А. Промежуточное соединение 32A1 и 32A2. Получение метил 4-(6-метилпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата & метил 4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

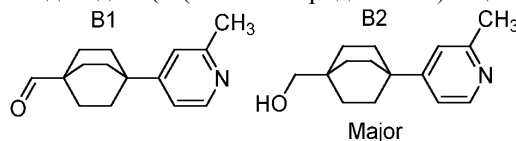


К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2 г, 9,42 ммоль) и 2-метилпиридина (1,053 г, 11,31 ммоль) в DCM (60 мл) и воде (60 мл) добавляли нитрат серебра (0,320 г, 1,885 ммоль), затем персульфат калия (2,55 г, 9,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и органический слой промывали водой (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением промежуточного соединения 66A1 (200 мг, 0,771 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.04 (d, J=7.5 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 12H). MS (ESI) 260 (M+H) и промежуточное соединение 32A2 (650 мг, 2,506 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.20 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=5.3, 1.8 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 12H). MS (ESI) 260 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 32B1 и 32B2. Получение 4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида и (4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола

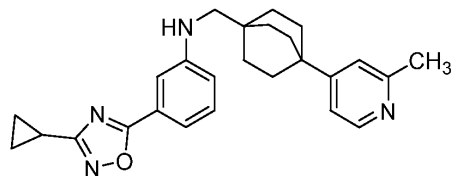


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 32A2 (650 мг, 2,506 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли DIBAL-H в гептане (5,22 мл, 6,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и перемешивали в течение 2 ч. Слой DCM отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения 32B1 (110 мг, 0,480 ммоль, выход 19%)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H). MS (ESI) 230 (M+H), и промежуточного соединения 32B2 (250 мг, 1,081 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, J=5.5, 1.5 Гц, 1H), 4.39 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.09 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 6H). MS (ESI) 232 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 32С. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8A и промежуточного соединения 32B1 там, где это необходимо: (70 мг, 0,169 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 2.87 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.77 (m,

6H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H). MS (ESI) 415 (M+H).

Стадия D. Пример 32. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 32С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (8 мг, 0,0151 ммоль, выход 41%).

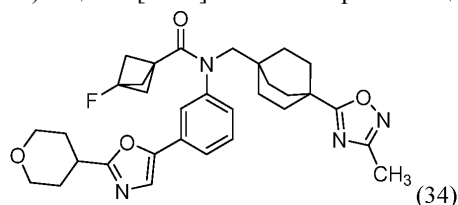
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.06 (dt, J=7.3, 1.5 Гц, 1H), 7.99 (t, J=1.6 Гц, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.50-1.31 (m, 6H), 1.07-0.91 (m, 4H). 2 Протона скрыты под пиком влажности. FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 756; MS (ESI) 527 (M+H).

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 32С и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

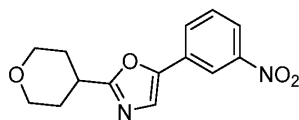
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
33		547	4315
33	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.12-7.89 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 5.4, 1.5 Гц, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 2.93 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.35-2.16 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 6H), 1.49-1.29 (m, 6H), 1.20-1.08 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 2H)		

Пример 34.

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

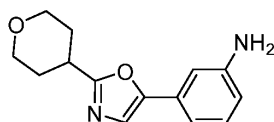


Стадия А. Промежуточное соединение 34А. Получение 5-(3-нитрофенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазола



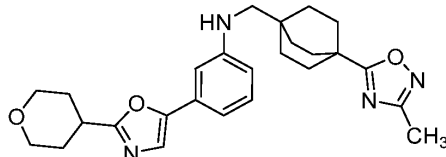
К перемешиваемому раствору (диацетоксийод)бензола (1170 мг, 3,63 ммоль) в оксан-4-карбонитриле (10 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (2045 мг, 13,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(3-нитрофенил)этан-1-он (500 мг, 3,03 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли DCM (100 мл) и промывали 10%-ным водным солевым раствором (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-60% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,729 ммоль, выход 24%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 275 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 34В. Получение 3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 34А (200 мг, 0,729 ммоль) растворяли в смеси этанола (4 мл), THF (2 мл) и воды (1 мл). К перемешиваемой реакционной смеси добавляли цинк (715 мг, 10,94 ммоль), затем хлорид аммония (585 мг, 10,94 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), затем 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-70% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,409 ммоль, выход 56%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 34С. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 34В и промежуточного соединения 3С там, где это необходимо: (40 мг, 0,089 ммоль, выход 44%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 449 (M+H).

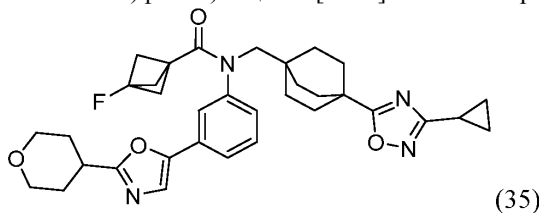
Стадия D. Пример 34. Получение 3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 34С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (6,4 мг, 0,011 ммоль, выход 26%).

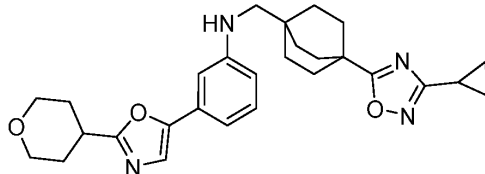
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.55 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.39 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.66 (d, J=13.9 Гц, 1H), 3.49 (td, J=11.3, 2.1 Гц, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, J=11.2 Гц, 2H), 1.88 (m, 6H), 1.85-1.74 (m, 8H), 1.46 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1523; MS (ESI) 561 (M+H).

Пример 35.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 35А. Получение N-((4-(3-циклопропил-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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 34В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (60 мг, 0,126 ммоль, выход 62%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 475 (M+H).

Стадия В. Пример 35. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

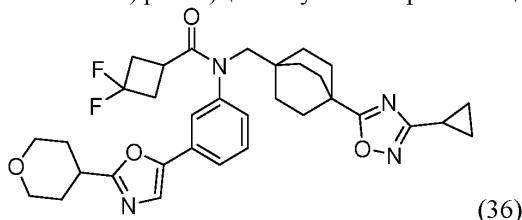
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 35А и соответствующей кислоты там, где

это необходимо: (4,2 мг, 7,16 мкмоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.73 (s, 2H), 7.69 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.54 (t,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 3.91 (d,  $J=11.0$  Гц, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.55-3.44 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.88 (m, 6H), 1.82-1.72 (m, 8H), 1.44 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 251; MS (ESI) 587 (M+H).

Пример 36.

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

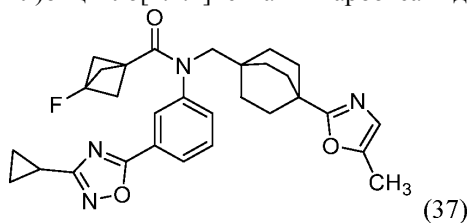


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 35А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1,9 мг, 3,21 мкмоль, выход 8%).

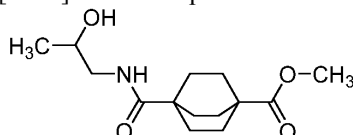
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.54 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 3.91 (d,  $J=10.5$  Гц, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (d,  $J=18.3$  Гц, 2H), 2.34 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H), Note: 2H merged in DMSO peak. FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 497. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 37.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

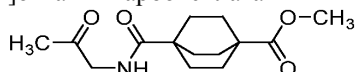


Стадия А. Промежуточное соединение 37А. Получение метил 4-((2-гидроксипропил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



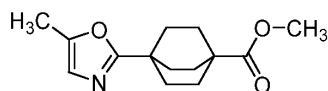
Раствор 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль), 1-гидроксибензотриазолгидрата (0,722 г, 4,71 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (1,806 г, 9,42 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1-аминопропан-2-ол (0,369 мл, 4,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (30 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,37 ммоль, выход 93%) из реакционной смеси. MS (ESI) 268 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 37В. Получение метил 4-((2-оксопропил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 37А (1,2 г, 4,46 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли периодиан Десс-Мартина (1,701 г, 4,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3×10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 80%). MS (ESI) 268 (M+H).

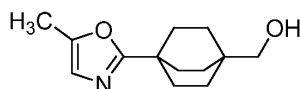
Стадия С. Промежуточное соединение 37С. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)пиримидин-2-амина



Раствор промежуточного соединения 37В (0,4 г, 1,496 ммоль) в DCM (10 мл) и POCl<sub>3</sub> (5,58 мл, 59,9 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления всех летучих веществ. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения (0,25 г, 0,842 мм, выход 56%), который использовали в дальнейшем без какой-либо очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.77 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 12H). MS (ESI) 250 (M+H).

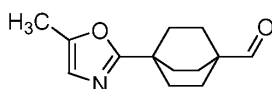
Стадия D. Промежуточное соединение 37D. Получение (4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 37С там, где это необходимо: (65 мг, 0,294 ммоль, выход 73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.57 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 12H). MS (ESI) 222 (M+H).

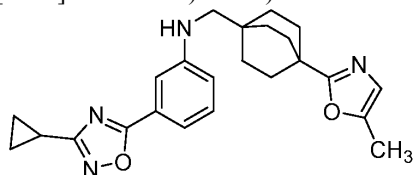
Стадия E. Промежуточное соединение 37E. Получение 4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H путем замены промежуточного соединения 37D там, где это необходимо: (110 мг, 0,477 ммоль, выход 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87-1.83 (m, 6H), 1.68-1.65 (m, 6H). MS (ESI) 220 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 37F. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 37E там, где это необходимо: (105 мг, 0,259 ммоль, выход 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.29-7.08 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.11 - 1.08 (m, 4H). MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия G. Пример 37. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 37F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (12,5 мг, 0,024 ммоль, выход 49%).

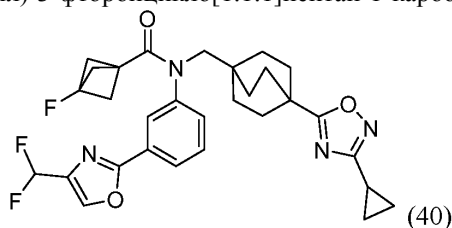
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 6.60 (d, J=1.2 Гц, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 4H), 1.87 (br. s., 6H), 1.77-1.61 (m, 6H), 1.49-1.28 (m, 6H), 1.12 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 2H), 1.05-0.94 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 82; MS (ESI) 517 (M+H).

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 74F и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

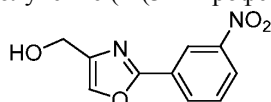
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
38		632	571
39		308	537
38	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.00 (br s, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.68 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.73 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 4H), 2.09 (br. s., 2H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H).		
39	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.11-7.94 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 6.62 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 5H), 2.06 (dd, J = 10.8, 4.6 Гц, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 7H), 1.49-1.26 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 2H)		

Пример 40.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

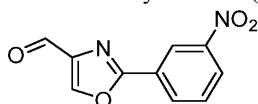


Промежуточное соединение 40А. Получение 2-(3-нитрофенил)оксазол-4-ил)метанола



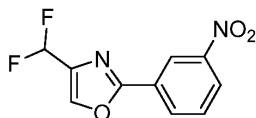
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12В (1 г, 3,81 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (7,63 мл, 7,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,798 ммоль, выход 47%). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 40В. Получение 2-(3-нитрофенил)оксазол-4-карбальдегида



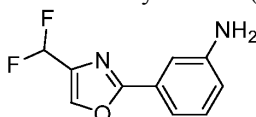
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40А (400 мг, 1,817 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли периодинан Десс-Мартина (925 мг, 2,180 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 1,594 ммоль, выход 88%). MS (ESI) 219 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 40С. Получение 4-(дифторметил)-2-(3-нитрофенил)оксазола



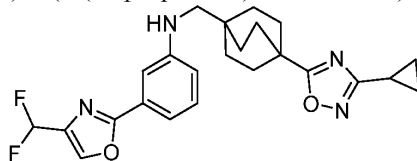
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40В (370 мг, 1,696 ммоль) в DCM (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли DAST (0,560 мл, 4,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 1,374 ммоль, выход 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР; 400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.33-8.41 (m, 2H), 8.01 (d,  $J=4.00$  Гц, 1H), 7.69 (t,  $J=16.00$  Гц, 1H), 6.74 (t,  $J=54.00$  Гц, 1H).

Стадия D. Промежуточное соединение 40D. Получение 3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40С (50 мг, 0,208 ммоль) в EtOH (2,5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли дигидрат хлорида олова(II) (164 мг, 0,729 ммоль) и конц. HCl (0,190 мл, 6,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,131 ммоль, выход 63%). MS (ESI) 211 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 40E. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 40D и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (290 мг, 0,658 ммоль, выход 69%). MS (ESI) 441 (M+H).

Стадия F. Пример 40. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 40E и соответствующей кислоты там, где это необходимо:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.70 (t,  $J=2.6$  Гц, 1H), 8.03 (d,  $J=7.1$  Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.16 (t,  $J=54$  Гц, 1H), 3.61 (d,  $J=15.9$  Гц, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) 243; MS (ESI) 553 (M+H).

Указанные в заголовке соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 40E и соответствующих кислот, где это необходимо:

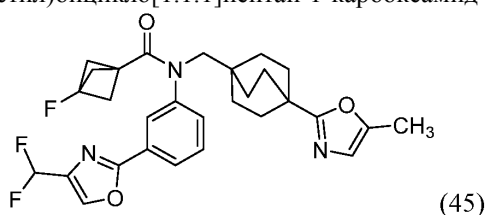
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
41		559	465
42		607	613
43		573	851
44		573	646
41	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76-8.64 (m, 1H), 8.10-7.89 (m, 2H), 7.72-7.56 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 53.1, 51.1 Гц, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 6H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.89-0.70 (m, 2H)		
42	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (t, J = 2.7 Гц, 1H), 8.05-7.85 (m, 2H), 7.64 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 7.15 (dd, J = 55.3, 51.1 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.42 (d, J = 7.8 Гц, 6H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 2H)		



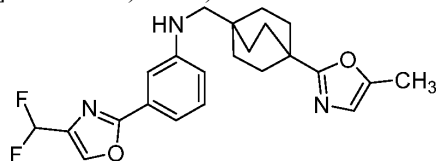
43	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68 (t, J = 2.7 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.72-7.55 (m, 2H), 7.15 (t, J = 54 Гц, 1H), 6.19-5.69 (m, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.07 (dt, J = 18.6, 9.0 Гц, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.82-1.56 (m, 8H), 1.51-1.29 (m, 6H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.89-0.73 (m, 2H)
44	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (s, 1H), 8.00 (br. s., 2H), 7.72-7.53 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 54.0, 52.6 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.67 (br. s., 1H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.09-0.92 (m, 2H), 0.91-0.71 (m, 2H)

Пример 45.

N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 45А. Получение 3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 40D и промежуточного соединения 37E там, где это необходимо: (45 мг, 0,109 ммоль, выход 57%). MS (ESI) 414 (M+H).

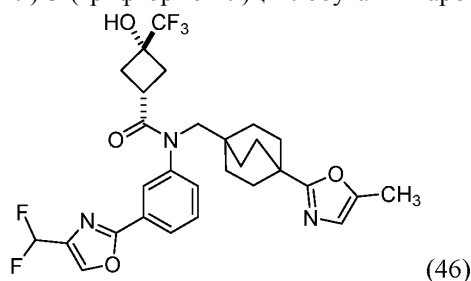
Стадия В. Пример 45. Получение N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 45А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (12,6 мг, 0,024 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (t, J=2.6 Гц, 1H), 8.03 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.16 (t, J=54.0 Гц, 1H), 6.63 (d, J=1.2 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.21 (d, J=1.2 Гц, 3H), 1.89 (br. s., 6H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 258; MS (ESI) 526 (M+H).

Пример 46.

(цис)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)-3-гидрокси-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

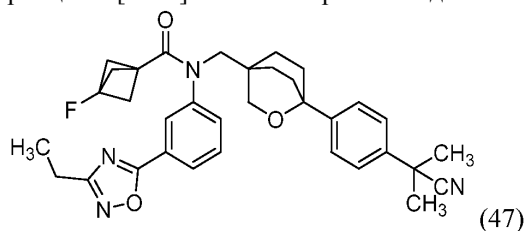


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 45А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (5,6 мг, 9,57 мкмоль, выход 16%).

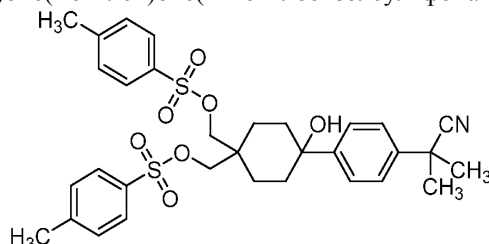
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73-8.64 (m, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.64 (d, J=4.2 Гц, 2H), 7.15 (t, J=54.5 Гц, 1H), 6.62 (d, J=1.2 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 2.74 (t, J=9.2 Гц, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.21 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.09 (br. s., 2H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.49-1.29 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 437 MS (ESI) 580 (M+H).

Пример 47.

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



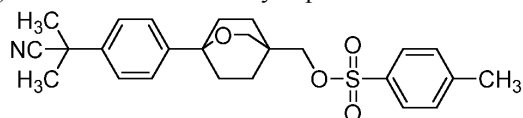
Стадия А. Промежуточное соединение 47А. Получение (4-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-4-гидроксициклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната)



К перемешиваемому раствору 2-(4-бромфенил)-2-метилпропаннитрила (1,441 г, 6,43 ммоль) в THF (25 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли н-бутиллитий (2,79 мл, 6,97 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. К указанной выше смеси по каплям добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната) (синтезированного, как описано в ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614) (2,5 г, 5,36 ммоль) в THF (12 мл) и перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 2,93 ммоль, выход 55%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83-7.81 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=8.0$  Гц, 6H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.45-2.42 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70-1.65 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 6H). MS (ESI) 629 (M+H) Аддукт  $\text{NH}_3$ .

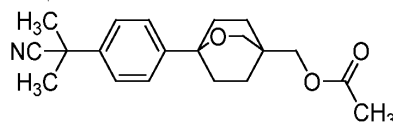
Стадия В. Промежуточное соединение 47В. Получение (1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 47А (3,6 г, 5,88 ммоль) в THF (100 мл) добавляли NaOH (0,706 г, 17,65 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 2,61 ммоль, выход 44%) в виде грязно-белого твердого вещества (1,4 г, 2,61 ммоль, выход 44%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81-7.79 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.61-1.58 (m, 4H). MS (ESI) 440 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 47С. Получение (1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил ацетата

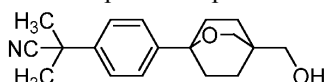


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 47В (1,35 г, 3,07 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли ацетат цезия (1,474 г, 7,68 ммоль) и нагревали до  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,93 ммоль, выход 95%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.46-7.40 (m, 4H), 3.81 (s, 4H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 3H) 1.88-

1.78 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.66 (s, 6H) MS (ESI) 345 (M+H) Аддукт NH<sub>3</sub>.

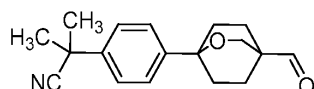
Стадия D. Промежуточное соединение 47D. Получение 2-(4-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрила



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 47C (1,1 г, 3,36 ммоль) в THF (15 мл) добавляли метоксид натрия (0,073 г, 0,336 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл), и органический слой промывали водой (15 мл), а затем соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,081 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43 (s, 4H), 4.53 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.16 (d, J=5.0 Гц, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 8H), 1.56-1.50 (m, 2H). MS (ESI) 286 (M+H).

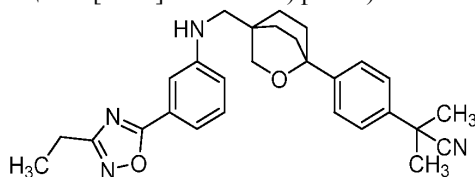
Стадия E. Промежуточное соединение 47E. Получение 2-(4-(4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 47D там, где это необходимо: (430 мг, 1,517 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 6H), 1.66 (s, 6H). MS (ESI) 284 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 47F. Получение 2-(4-(4-(((3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 3E и промежуточного соединения 47E там, где это необходимо: (60 мг, 0,106 ммоль, выход 60%) в виде желтой смолистой жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47-7.41 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.02 (t, J=5.8 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.95 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.31-1.26 (m, 3H). MS (ESI) 457 (M+H).

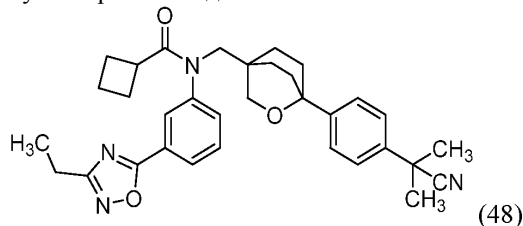
Стадия G. Пример 47. Получение N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 47F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (9 мг, 0,016 ммоль, выход 24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20-8.08 (m, 2H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.40 (q, J=8.8 Гц, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 2.83 (q, J=7.6 Гц, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.90 (br. s., 6H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 8H), 1.59 (d, J=12.7 Гц, 2H), 1.31 (t, J=7.5 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 299; MS (ESI) 569 (M+H).

Пример 48.

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклобутанкарбоксамида



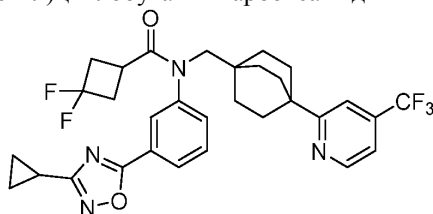
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 47F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (0,7 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10-7.95 (m, 2H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.47-7.30 (m, 4H), 3.67 (br. s.,

4H), 3.08 (br. s., 2H), 2.81 (q,  $J=7.6$  Гц, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.98 (t,  $J=10.9$  Гц, 2H), 1.72 (d,  $J=11.2$  Гц, 3H), 1.67-1.43 (m, 12H), 1.30 (t,  $J=7.5$  Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 299; MS (ESI) 539 (M+H).

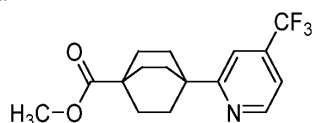
Пример 49.

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



(49)

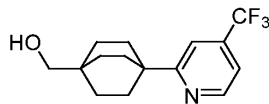
Стадия А. Промежуточное соединение 49А. Получение метил 4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) и 4-(трифторметил)пиридина (0,832 г, 5,65 ммоль) в смеси DCM (30 мл) и воды (30 мл) при комнатной температуре добавляли нитрат серебра (0,160 г, 0,942 ммоль), а затем персульфат калия (0,160 г, 0,942 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли DCM (25 мл) и фильтровали через целит. Органический слой отделяли и промывали раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,915 ммоль, выход 41%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.79 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J=1.0$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 6H), 1.88-1.81 (m, 6H). MS (ESI) 314 (M+H).

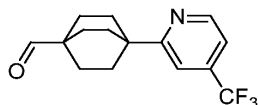
Стадия В. Промежуточное соединение 49В. Получение (4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 49А там, где это необходимо: (370 мг, 1,271 ммоль, выход 80%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.78 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.36 (t,  $J=5.5$  Гц, 1H), 3.10 (d,  $J=5.5$  Гц, 2H), 1.93-1.80 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H). MS (ESI) 286 (M+H).

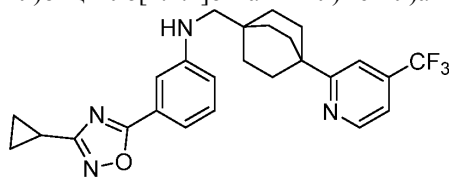
Стадия С. Промежуточное соединение 49С. Получение 4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 49В там, где это необходимо: (220 мг, 0,777 ммоль, выход 60%) в виде бесцветного смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.45 (s, 1H), 78 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H). MS (ESI) 284 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 49D. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 49С там, где это необходимо: (80 мг, 0,155 ммоль, выход 63%) в виде коричневого смолистого твердого

вещества. MS (ESI) 469 (M+H).

Стадия Е. Пример 49. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 49D и 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (9,9 мг, 0,017 ммоль, выход 40%).

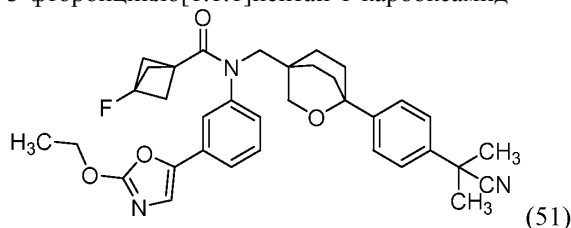
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.08-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1374; MS (ESI) 587 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 49D и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

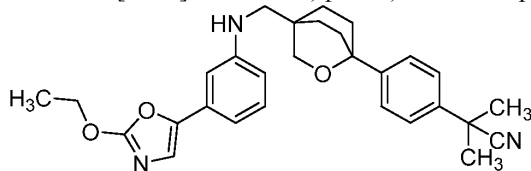
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
50		581	462
50	<sup>1</sup> HЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81-7.65 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.46 (d, J = 8.3 Гц, 6H), 1.14 (dd, J = 8.1, 2.4 Гц, 2H), 1.01 (d, J = 2.2 Гц, 2H)		

Пример 51.

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 51А. Получение 2-(4-(4-(((3-(4-этоксиксазол-2-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метил пропаннитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 7D и промежуточного соединения 47E там, где это необходимо: (30 мг, 0,064 ммоль, выход 45%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 471 (M+H).

Стадия В. Пример 51. Получение N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

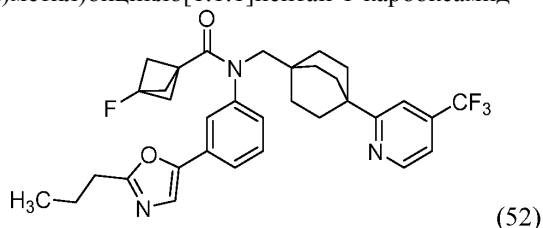
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 51А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1,8 мг, 0,00308 ммоль, выход 6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.45- 7.23 (m, 4H), 4.46 (q, J=6.9 Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.88 (br.s., 6H), 1.80-1.70 (m, 2H),

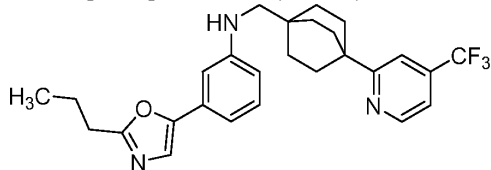
1.69-1.45 (m, 11H), 1.43-1.33 (m, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 25. MS (ESI) 584 (M+H).

Пример 52.

3-фтор-N-(3-(2-пропиллоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 52А. Получение 3-(2-пропиллоксазол-5-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 26В и промежуточного соединения 49С там, где это необходимо: (78 мг, 0,158 ммоль, выход 64%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 470 (M+H).

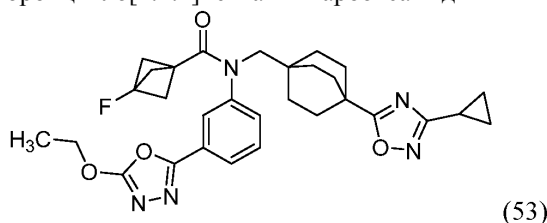
Стадия В. Пример 52. Получение 3-фтор-N-(3-(2-пропиллоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 52А и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (17,5 мг, 0,03 ммоль, выход 40%).

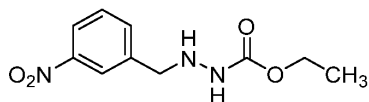
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.79 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.78 (td, J=15.0, 7.7 Гц, 8H), 1.54-1.39 (m, 6H), 0.98 (t, J=7.3 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 242; MS (ESI) 582 (M+H).

Пример 53.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



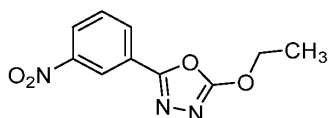
Стадия А. Промежуточное соединение 53А. Получение этил 2-(3-нитробензил)гидразин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 1-(хлорметил)-3-нитробензола (2 г, 11,66 ммоль) и этилгидразинкарбоксилата (1,214 г, 11,66 ммоль) в DMF (40 мл) при комнатной температуре добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,772 г, 12,82 ммоль) с последующим йодидом натрия (0,349 г, 2,331 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли этилацетатом (25 мл). Органический раствор промывали ледяной водой (2×50 мл), а затем солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 4,39 ммоль, выход 38%) в виде бесцветного смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 5.22 (q, J=4.2 Гц, 1H), 4.05-3.95 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.1 Гц, 3H). MS (ESI) 240 (M+H).

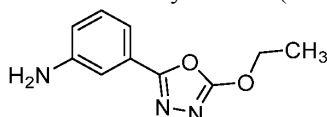
Стадия В. Промежуточное соединение 53В. Получение 2-этокси-5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 53А (0,9 г, 3,76 ммоль) в MeCN (90 мл), нагретому до 40°C, добавляли диацетат йодбензола (2,67 г, 8,28 ммоль) и продолжали нагревание в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этил ацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 2,68 ммоль, выход 71%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58-8.54 (m, 1H), 8.42 (dd, J=8.4, 1.1 Гц, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.88 (t, J=8.1 Гц, 1H), 4.60 (q, J=7.3 Гц, 3H), 1.45 (t, J=7.20 Гц, 3H). MS (ESI) 236 (M+H).

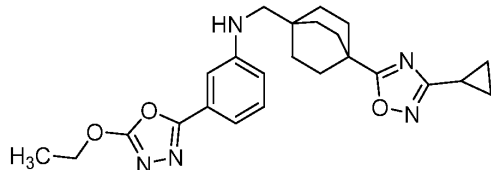
Стадия С. Промежуточное соединение 53С. Получение 3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 53В (600 мг, 2,55 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли раствор хлорида аммония (2047 мг, 38,3 ммоль) в воде (6 мл) с последующим цинком (2502 мг, 38,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли DCM (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой (10 мл), а затем солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 2,199 ммоль, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.73 (dt, J=8.0, 1.3 Гц, 1H), 5.44 (br. s., 2H), 4.53 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.42 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 206 (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-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза II, путем замены промежуточного соединения 53С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (320 мг, 0,735 ммоль, выход 60%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.98 (d, J=6.8 Гц, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 4.54 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.86 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 206 (M+H).

Стадия E. Пример 53. Получение 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 53D и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (7,9 мг, 0,014 ммоль, выход 18%).

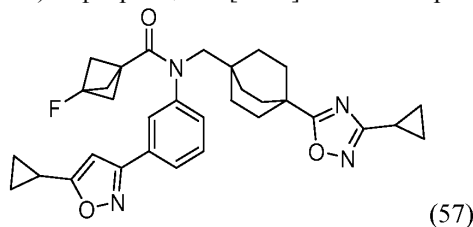
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.89 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 4.58 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.81-1.68 (m, 6H), 1.54-1.32 (m, 9H), 1.24 (s, 1H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 81; MS (ESI) 548 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 53D и соответствующих кислот там, где это необходимо.:

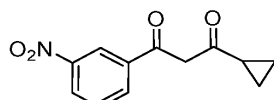
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
54		518	215
55		568	127
56		568	275
54	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 4.58 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (br. s., 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.64 (br. s., 4H), 1.51-1.31 (m, 9H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H)		
55	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.01-7.79 (m, 2H), 7.77-7.51 (m, 2H), 4.58 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 3.79-3.50 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 9H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 9H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H)		
56	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.90-7.73 (m, 2H), 7.67-7.48 (m, 2H), 5.95-5.78 (m, 1H), 4.57 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.62 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.74 (d, J = 8.6 Гц, 6H), 1.67 (br. s., 2H), 1.50-1.27 (m, 9H), 1.00 (dd, J = 8.3, 2.4 Гц, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H)		

Пример 57.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 57А. Получение 1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)пропан-1,3-диона



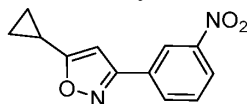
К перемешиваемому раствору LiHMDS в THF (1М раствор) при -78°C (23,78 мл, 23,78 ммоль) добавляли 1-циклопропилетан-1-он (1,0 г, 11,89 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин. К реакционной смеси по каплям в течение 20 мин добавляли раствор 3-нитробензоилхлорида (2,101 г, 11,32 ммоль) в THF (11 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл).



Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), затем насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 6,86 ммоль, выход 61%) в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  16.16 (br. s., 1H), 8.75-8.60 (m, 1H), 8.43-8.27 (m, 1H), 8.20 (dt,  $J=7.9, 1.3$  Гц, 1H), 7.65 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.06 (dq,  $J=7.8, 3.7$  Гц, 2H). MS (ESI) 232 (M+H).

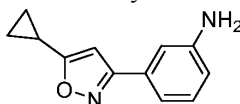
Стадия В. Промежуточное соединение 57В. Получение 5-циклопропил-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 57А (0,8 г, 3,43 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиамина (0,953 г, 13,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,61 ммоль, выход 76%) в виде коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.60-8.56 (m, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H). MS (ESI) 231 (M+H).

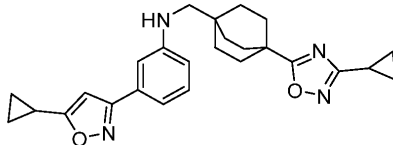
Стадия С. Промежуточное соединение 57С. Получение 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 57В (700 мг, 3,04 ммоль) в смеси этанола (8 мл), THF (4 мл) и воды (2 мл) добавляли цинк (2982 мг, 45,6 ммоль) с последующим хлоридом аммония (2440 мг, 45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (10 мл). Раствор фильтровали через слой целита и остаток промывали этилацетатом (10 мл). Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,999 ммоль, выход 33%) в виде коричневого воска.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.10 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.88 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 6.64 (dd,  $J=8.0, 1.5$  Гц, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 57D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 57С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (350 мг, 0,813 ммоль, выход 81%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия E. Пример 57. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 57D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (19,7 мг, выход 52%).

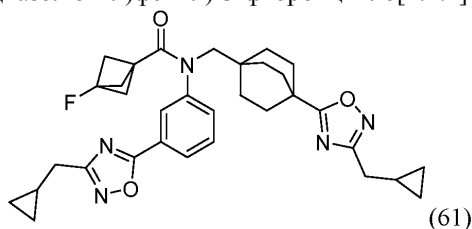
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.84 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.86 (br. s., 6H), 1.81-1.71 (m, 6H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 19.80 MS (ESI) 543 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 57D и существующей кислоты там, где это необходимо:

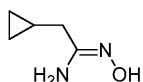
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
58		563	39
59		563	70
60		549	230
58	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.84-7.67 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.18-5.81 (m, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65 (d, J = 10.3 Гц, 2H), 1.41 (d, J = 4.2 Гц, 6H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 2H) (1H- скрыт под пиком DMSO)		
59	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.94-7.73 (m, 2H), 7.66-7.49 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 2.94 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 2.29 (br. s., 1H), 2.20 (ddd, J = 13.4, 8.3, 5.1 Гц, 1H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 8H), 1.67 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 2H)		
60	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.89-7.72 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.34 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)		

Пример 61.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 61А. Получение (Е)-2-циклопропил-N'-гидроксиацетимидамида

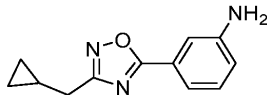


К перемешиваемому раствору 2-циклопропилацетонитрила (1,111 мл, 12,33 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидросиламин (3,78 мл, 61,6 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холо-

дильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (1200 мг, 10,51 ммоль, выход 85%) в виде бледно-серого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 1.84 (d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.48-0.33 (m, 2H), 0.14-0.07 (m, 2H). MS (ESI) 115 (M+H).

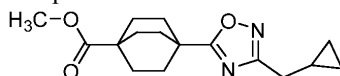
Стадия В. Промежуточное соединение 61В. Получение 3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В путем замены промежуточного соединения 57А и 3-аминобензойной кислоты там, где это необходимо: (350 мг, 1,593 ммоль, выход 87%) в виде желтой смолистой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.31 (t,  $J=1.8$  Гц, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.68 (d,  $J=6.80$  Гц, 2H), 1.15-1.07 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.30-0.22 (m, 2H). MS (ESI) 216 (M+H).

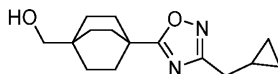
Стадия С. Промежуточное соединение 57С. Получение метил 4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F путем замены промежуточного соединения 57А и 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (1000 мг, 2,411 ммоль, выход 68%).

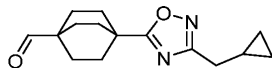
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.60 (s, 3H), 2.58 (d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.97-1.87 (m, 6H), 1.87-1.77 (m, 6H), 1.09-0.98 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.23-0.16 (m, 2H). MS (ESI) 291 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 61D. Получение 4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 61С там, где это необходимо: (650 мг, 2,478 ммоль, выход 80%). MS (ESI) 263 (M+H).

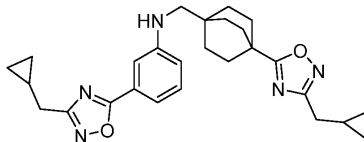
Стадия E. Промежуточное соединение 61E. Получение 4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С путем замены промежуточного соединения 61D там, где это необходимо: (500 мг, 1,921 ммоль, выход 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (s, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 6H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H). MS (ESI) 261 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 61F. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 61В и 61E там, где это необходимо: (180 мг, 0,392 ммоль, выход 73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35-7.15 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J=7.7, 2.1$  Гц, 1H), 6.83 (ddd,  $J=7.6, 2.4, 1.5$  Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.89 (d,  $J=5.9$  Гц, 2H), 2.68 (dd,  $J=7.0, 3.3$  Гц, 2H), 2.59 (d,  $J=6.8$  Гц, 2H), 1.95-1.85 (m, 6H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 6H), 1.17-0.98 (m, 1H), 0.58-0.42 (m, 4H), 0.30-0.17 (m, 4H). MS (ESI) 460 (M+H).

Стадия G. Пример 61. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соедине-

ния по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 61F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (9,6 мг, 0,017 ммоль, выход 26%).

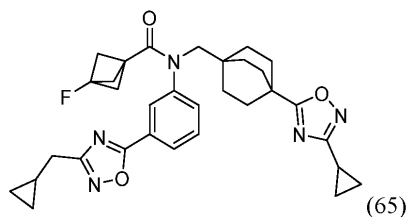
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83-7.63 (m, 2H), 3.62 (br s, 2H), 2.73 (d,  $J=6.8$  Гц, 2H), 2.55 (d,  $J=6.8$  Гц, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.64 (m, 6H), 1.59-1.33 (m, 6H), 1.14 (ddd,  $J=12.2, 7.4, 4.6$  Гц, 1H), 1.06-0.88 (m, 1H), 0.64-0.40 (m, 4H), 0.36-0.23 (m, 2H), 0.17 (q,  $J=4.6$  Гц, 2H) FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 99; MS (ESI) 572 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 61F и существующих кислот там, где это необходимо:

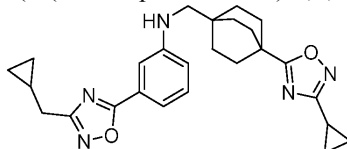
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
62		592	363
63		578	562
64		542	523.9 6
62	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.56 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.29 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 2H), 1.96-1.75 (m, 8H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.51-0.42 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H), 0.23-0.15 (m, 2H)		
63	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.15-8.04 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 2.91 (d, $J = 5.9$ Гц, 1H), 2.73 (d, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.56 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.40-2.27 (m, 3H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.56-1.32 (m, 6H), 1.21-1.10 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H), 0.23-0.14 (m, 2H)		
64	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.04 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (br. s., 1H), 2.73 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.56 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.65 (br. s., 4H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.06-0.91 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.51-0.43 (m, 2H), 0.34-0.25 (m, 2H), 0.24-0.14 (m, 2H)		

Пример 65.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 65А. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточных соединений 61В и 4С там, где это необходимо: (180 мг, 0,404 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 446 (M+H).

Стадия В. Пример 65. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 65А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (20,4 мг, 0,036 ммоль, выход 40%).

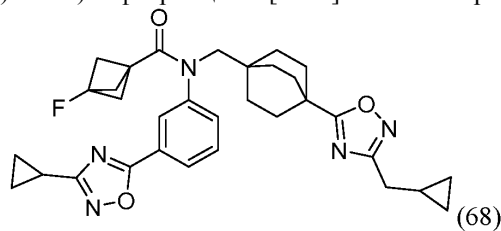
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.64 (m, 2H), 3.62(br. s., 2H), 2.74 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.56-1.32 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.07-0.92 (m, 2H), 0.90-0.73 (m, 2H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.37-0.22 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 142; MS (ESI) 558 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 65А и существующих кислот там, где это необходимо:

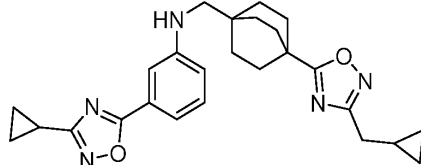
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
66		528	303
67		578	202
66	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.04 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.07 (br. s., 1H), 2.73 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.65 (br. s., 4H), 1.47-1.30 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.88-0.73 (m, 2H), 0.61-0.50 (m, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H)		
67	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.18-8.01 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 2.95 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 2.73 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.41-2.22 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.88-1.71 (m, 6H), 1.67 (br. s., 1H), 1.53-1.31 (m, 6H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H), 0.33-0.24 (m, 2H)		

Пример 68.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 68А. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 61Е там, где это необходимо: (180 мг, 0,404 ммоль, выход 70%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32-7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 5.98 (t, J=5.5 Гц, 1H), 2.88 (d, J=5.9 Гц, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.13-1.06 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H). MS (ESI) 446 (M+H).

Стадия В. Пример 68. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 68А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (8,4 мг, 0,015 ммоль, выход 22%).

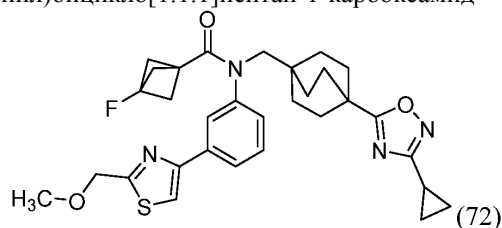
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.56 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.22 (tt, J=8.6, 4.2 Гц, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.55-1.34 (m, 6H), 1.14 (dd, J=8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.08-0.94 (m, 3H), 0.54-0.41 (m, 2H), 0.25-0.12 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 110. MS (ESI) 558 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 68А и соответствующих кислот там, где это необходимо:

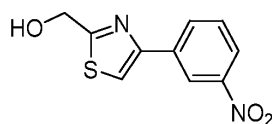
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
69		578	474
70		564	598
71		528	406
69	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.56 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.08 (br. s., 2H), 1.96-1.73 (m, 8H), 1.66 (br. s., 1H), 1.62-1.34 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 3H), 0.55-0.41 (m, 2H), 0.29-0.10 (m, 2H)		
70	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.13-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.18 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.56 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 6H), 1.56-1.30 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.23-0.12 (m, 2H)		
71	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.07 (br. s., 1H), 2.56 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.12 (d, J = 9.8 Гц, 2H), 1.88-1.73 (m, 6H), 1.64 (br. s., 4H), 1.49-1.30 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 3H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.23-0.14 (m, 2H)		

Пример 72.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

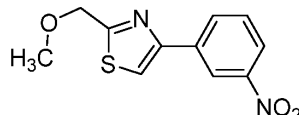


Стадия А. Промежуточное соединение 72А. Получение (4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)метанола



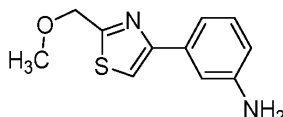
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29А (750 мг, 2,70 ммоль) в THF (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли DIBAL-H (10,78 мл, 10,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в двухфазную смесь насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл), и слои разделяли. Водный слой затем экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,693 ммоль, выход 63%). MS (ESI) 237 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 72В. Получение 2-(метоксиметил)-4-(3-нитрофенил)тиазола



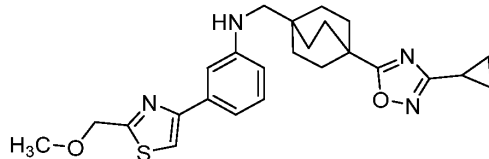
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 72А (400 мг, 1,693 ммоль) в DMF (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли NaH (135 мг, 3,39 ммоль) и MeI (0,212 мл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили холодной водой, и водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 1,488 ммоль, выход 88%). MS (ESI) 251 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 72С. Получение 3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 72В (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 (1,384 мл, 45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч и концентрировали. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, 1,416 ммоль, выход 93%). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 72D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 72С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (250 мг, 0,388 ммоль, выход 43%). MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия E. Пример 72. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 72D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,3 мг, 0,020 ммоль, выход 36%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.53 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.37 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.60 (d,  $J=16.4$  Гц, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 6H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.54-1.36 (m, 6H), 1.11-0.91 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) 166; MS (ESI) 563 (M+H).

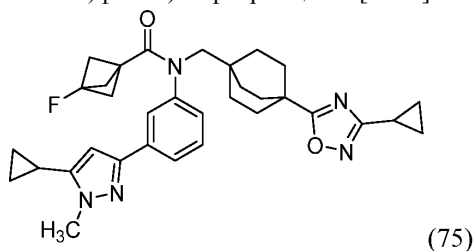
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 8, путем замены промежуточного соединения 72D и соответствующих кислот там, где это необходимо:



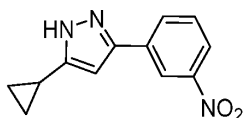
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
73		583	341
74		583	220
7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.99-7.79 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 15.0, 7.9 Гц, 1H), 5.95-5.78 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.87 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.67 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 1.60 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 1.43 (d, J = 3.7 Гц, 6H), 1.09-0.94 (m, 2H), 0.92-0.78 (m, 2H)		
74	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 3.45 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.27 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 8H), 1.70 (br. s., 1H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H)		

Пример 75.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



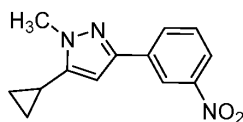
Стадия А. Промежуточное соединение 75А. Получение 5-циклопропил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 57А (0,8 г, 3,43 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидразингидрат (0,343 г, 6,86 ммоль), уксусную кислоту (10 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 80°С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 3,05 ммоль, выход 89%) в виде

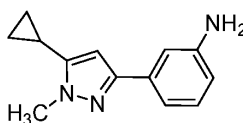
твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 75В. Получение 5-циклопропил-1-метил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразола



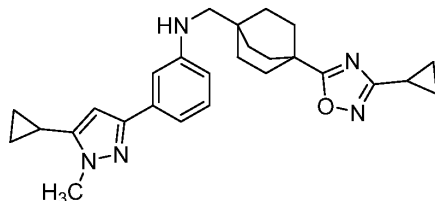
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 75А (700 мг, 3,05 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2985 мг, 9,16 ммоль) и метилиодид (0,382 мл, 6,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли этилацетатом (20 мл). Органический раствор промывали насыщенным соевым раствором (5×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,850 ммоль, выход 61%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 244 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 75С. Получение 3-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 75В (450 мг, 1,850 ммоль) в смеси этанола (4 мл), THF (2 мл) и воды (1 мл) добавляли цинк (1814 мг, 27,7 ммоль), а затем хлорид аммоний (1484 мг, 27,7 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (10 мл). Органический раствор фильтровали через слой целита, и слой целита промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-60% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,641 ммоль, выход 89%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 214 (M+H).

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



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 75С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (230 мг, 0,518 ммоль, выход 55%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия E. Пример 75. 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-1Н-пиразол-3-ил)-фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 75D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (17,2 мг, 0,029 ммоль, выход 33%).

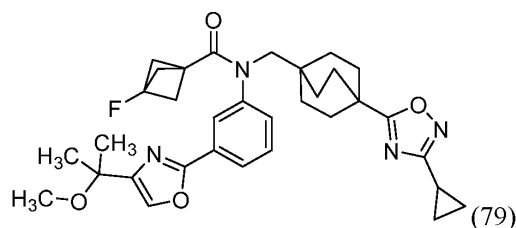
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 7H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.07-0.96 (m, 4H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.74-0.64 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 247; MS (ESI) 556 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 75D и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
76		562	610
77		576	429
78		576	607
76	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.71 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (br. s., 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)		
77	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.79-7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.02-2.81 (m, 1H), 2.25 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 2.16-1.97 (m, 3H), 1.97-1.70 (m, 9H), 1.66 (m, 1H), 1.41 (br. s., 6H), 0.99 (t, J = 8.3 Гц, 4H), 0.90-0.75 (m, 2H), 0.68 (d, J = 4.9 Гц, 2H)		
78	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.68 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 7.41 (td, J = 7.9, 1.8 Гц, 1H), 7.28-7.14 (m, 1H), 6.45 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 7H), 1.65 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 1.42 (d, J = 4.9 Гц, 6H), 1.07-0.93 (m, 4H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.73-0.63 (m, 2H) (Примечание: 1H скрыт под пиком DMSO)		

Пример 79.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-(2-метоксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

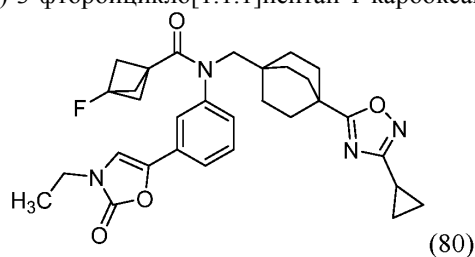


К перемешиваемому раствору соединения по примеру 15 (15 мг, 0,027 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли NaH (2,140 мг, 0,054 ммоль) и MeI (3,35 мкл, 0,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-60% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 0,016 ммоль, выход 59%).

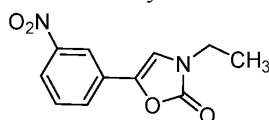
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.06 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.44 (d, J=7.8 Гц, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 194; MS (ESI) 575 (M+H).

Пример 80.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



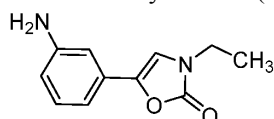
Стадия А. Промежуточное соединение 80А. Получение 3-этил-5-(3-нитрофенил)оксазол-2(3H)-она



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7А (500 мг, 2,425 ммоль) в DMF (5 мл) 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, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 1,879 ммоль, выход 77%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (t, J=1.8 Гц, 1H), 8.11 (dt, J=8.2, 1.2 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 3.63 (q, J=7.5 Гц, 2H), 1.28 (t, J=4.00 Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 80В. Получение 5-(3-аминофенил)-3-этилоксазол-2(3H)-она

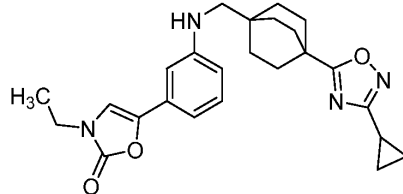


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 80А (440 мг, 1,879 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли цинк (1842 мг, 28,2 ммоль) и хлорид аммония (1507 мг, 28,2 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,469 ммоль, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 7.04 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 6.48 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Гц, 1H), 5.23 (br. s., 2H), 3.58 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.24 (t, J=7.3 Гц, 3H). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 80С. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 80В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (160 мг, 0,368 ммоль, выход 61%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 7.07 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.63 (t, J=6.0 Гц, 1H), 3.58 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.84 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.60-1.53 (m, 6H), 1.25 (t, J=13 Гц, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H). MS (ESI) 435(M+H).

Стадия D. Пример 80. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 80С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (18,7 мг, 0,034 ммоль, выход 50%).

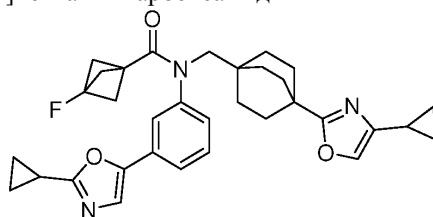
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J=4.2 Гц, 3H), 7.37-7.27 (m, 1H), 3.62 (q, J=7.4 Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.88 (s, 6H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 265; MS (ESI) 547 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 80С и соответствующей кислоты, где это необходимо.:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
81		553	945
81	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.78 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.62(q, J = 7.2 Гц, 4H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.34 (br. s., 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 2H)		

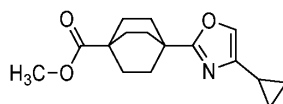
Пример 82.

N-((4-(4-циклопропилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(82)

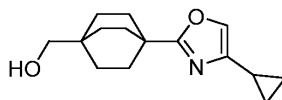
Стадия А. Промежуточное соединение 82А. Получение метил 4-(4-циклопропилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 206A (78 мг, 0,368 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 2-бром-1-циклопропилетан-1-он (50 мг, 0,307 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combi-flash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,091 ммоль, выход 30%).

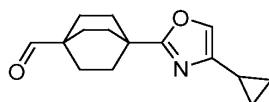
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 12H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.80-0.62 (m, 4H).

Стадия В. Промежуточное соединение 82В. Получение (4-(4-циклопропилкоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



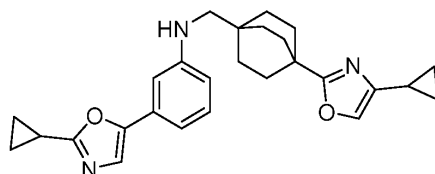
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 139А там, где это необходимо: (40 мг, 0.162 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 248 (M+H).

Стадия С Промежуточное соединение 82С. Получение 4-(4-циклопропилкоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 82В там, где это необходимо: (35 мг, выход 71%). MS (ESI) 246 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 82D. Получение N-((4-(4-циклопропилкоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-циклопропилкоксазол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 20В и промежуточного соединения 82С там, где это необходимо: (20 мг, 0,047 ммоль, выход 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.1-7.08 (m, 1H), 6.89-6.73 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.84-1.52 (m, 12H), 1.11-0.71 (m, 8H). MS (ESI) 430 (M+H).

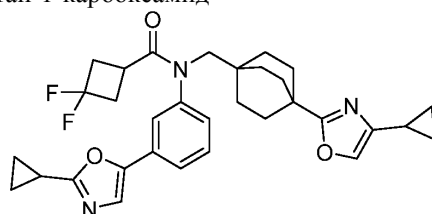
Стадия Е. Пример 82. Получение N-((4-(4-циклопропилкоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилкоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 82D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (3,8 мг, 7,02 мкмоль, выход 30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.78-7.59 (m, 4H), 7.52 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.52 (br. s., 1H), 2.19 (ddd, J=13.0, 8.1, 5.1 Гц, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.78-1.57 (m, 7H), 1.41 (br. s., 6H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.84-0.71 (m, 2H), 0.64-0.50 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 48; MS (ESI) 542 (M+H).

Пример 83.

N-((4-(4-циклопропилкоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилкоксазол-5-ил)фенил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид



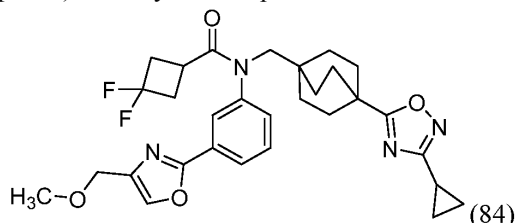
(83)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 82D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (7 мг, 0,013 ммоль, выход 54%).

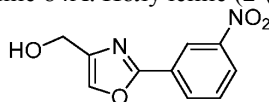
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.75-7.55 (m, 4H), 7.50 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 2.89 (dd, J=8.2, 5.5 Гц, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 7H), 1.50-1.23 (m, 6H), 1.15-0.93 (m, 4H), 0.84-0.69 (m, 2H), 0.66-0.46 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 590; MS (ESI) 548 (M+H).

Пример 84.

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

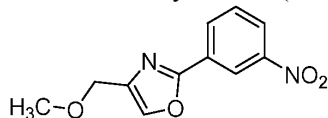


Стадия А. Промежуточное соединение 84А. Получение 2-(3-нитрофенил)оксазол-4-ил)метанола



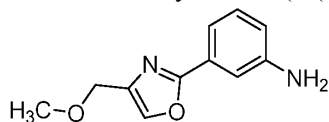
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12В (1 г, 3,81 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (7,63 мл, 7,63 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакционную смесь выливали в двухфазную смесь водного раствора хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,798 ммоль, выход 47%). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 84В. Получение 4-(метоксиметил)-2-(3-нитрофенил)оксазола



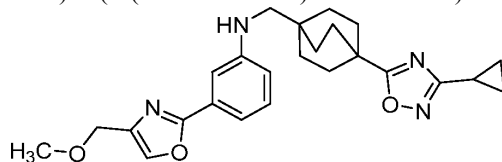
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 84А (370 мг, 1,680 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C добавляли NaH (134 мг, 3,36 ммоль) и MeI (0,210 мл, 3,36 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь выливали в холодную воду и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,464 ммоль, выход 87%). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 84С. Получение 3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 84В (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 перемешивали при 90°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 1,427 ммоль, выход 93%). MS (ESI) 205 (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-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 84С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (260 мг, 0,592 ммоль, выход 61%). MS (ESI) 435 (M+H).

Стадия E. Пример 84. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 84D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (15 мг, 0,027 ммоль, выход 47%).

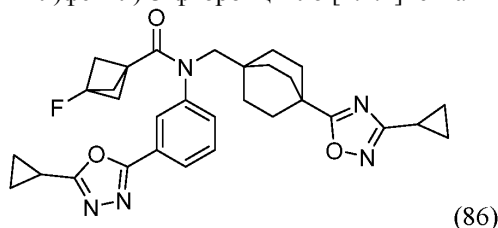
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.69-7.52 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 948; MS (ESI) 553 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 84D и существующих кислот там, где это необходимо:

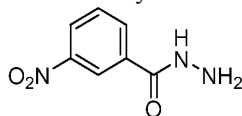
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
85		547	137
85	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 3.33 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)		

Пример 86.

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)-3-фторбицикло [1.1.1]пентан-1-карбоксамида

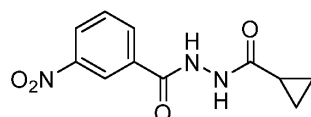


Стадия A. Промежуточное соединение 86А. Получение 3-нитробензогидразида



К перемешиваемому раствору метил 3-нитробензоата (5 г, 27,6 ммоль) в этаноле (75 мл) добавляли гидразингидрат (6,77 мл, 138 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Твердые вещества отфильтровывали, промывали этанолом (5 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 23,19 ммоль, выход 84%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.17 (br. s., 1H), 8.65 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.37 (ddd, J=8.3, 2.3, 1.0 Гц, 1H), 8.31-8.23 (m, 1H), 7.78 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H).

Стадия B. Промежуточное соединение 86В. Получение N'-(циклопропанкарбонил)-3-нитробензогидразида

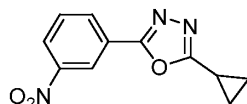




К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 86А (3 г, 16,56 ммоль) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли пиридин (2,68 мл, 33,1 ммоль), затем циклопропанкарбонилхлорид (2,077 г, 19,87 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и промывали водой (2×25 мл), 1,5 N водным раствором HCl (2×25 мл) и соевым раствором (2×25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 14,33 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

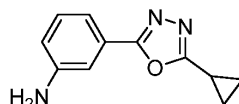
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.76 (d, J=1.5 Гц, 1H), 10.29 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 7.83 (t, J=8.0 Гц, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 0.86-0.70 (m, 4H). MS (ESI) 250 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 86С. Получение 2-циклопропил-5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 86В (3,3 г, 13,24 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли CCl<sub>4</sub> (1,533 мл, 15,89 ммоль), затем трифенилфосфин (7,29 г, 27,8 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (2×50 мл), а затем соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 6,49 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 232 (M+H).

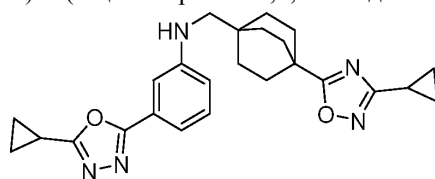
Стадия D. Промежуточное соединение 86D. Получение 3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 86С (1,5 г, 6,49 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли цинк (6,36 г, 97 ммоль), а затем раствор 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 целит. Фильтрат промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 3,00 ммоль, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.15-7.21 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.24-2.25 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 4H). MS (ESI) 202 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 86E. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 86D и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (350 мг, 0,706 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 5.88 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.87 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия F. Пример 86. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 86E и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (20 мг, 0,037 ммоль, выход 53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00-7.94 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H),

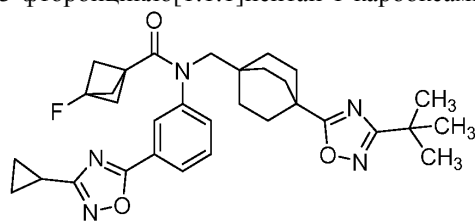
2.37-2.27 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.68 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 6H), 1.29-1.11 (m, 4H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 123; MS (ESI) 544 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 86Е и соответствующих кислот там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (nM)
87		550	712
87	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.03-7.83 (m, 2H), 7.65 (d, J = 4.9 Гц, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.10-		
	2.00 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 6H), 1.25-1.11 (m, 4H), 1.07-0.92 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H).		

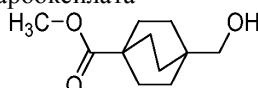
Пример 88.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(88)

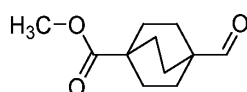
Стадия А. Промежуточное соединение 88А. Получение метил 4-(гидроксиформил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (10 г, 47,1 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли BH<sub>3</sub>.DMS (14,28 мл, 141 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили медленным добавлением метанола при 0°C и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток разбавляли водой. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 40 г, силикагель, 0-40% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 35,3 ммоль, выход 75%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.12 (dd, J=2.8, 4.0 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 1.82-1.77 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 6H)

Стадия В. Промежуточное соединение 88В. Получение метил 4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

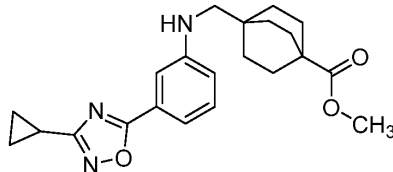


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С путем замены промежуточного соединения 88А там, где это необходимо: (900 мг, 4,59 ммоль, выход 91%) в виде смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 12H). MS (ESI) 197 (M+H).

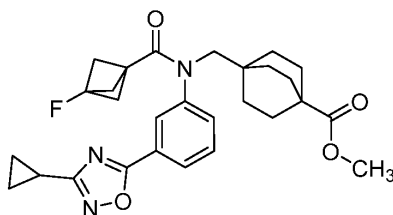
Стадия С. Промежуточное соединение 88С. Получение метил 4-(((3-(3-циклопропил-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



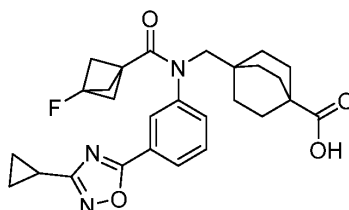
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо: (550 мг, 1,298 ммоль, выход 67%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 382 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 88D. Получение метил 4-((N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



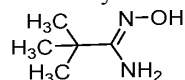
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 88С и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (480 мг, 0,632 ммоль, выход 44%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 88E. Получение 4-((N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 88D (480 мг, 0,972 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (194 мг, 4,86 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой. Водный раствор подкисляли 1,5 N водной HCl и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,751 ммоль, выход 77%) в виде белого пушистого твердого вещества. MS (ESI) 480 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 88F. Получение N'-гидроксипивалимидамида



К перемешиваемому раствору пивалонитрила (20 г, 241 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 50% водный раствор гидроксилamina (73,7 мл, 1203 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой. Смесь перемешивали в течение 15 мин и твердые частицы отфильтровывали. Продукт сушили в высоком вакууме с получением (E)-N'-гидроксипивалимида (22 г, 189 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 117 (M+H).

Стадия G. Пример 88. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 88E и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (13 мг, 0,023 ммоль, выход 37%).

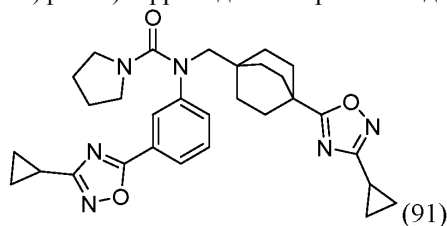
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11-8.04 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 9H), 1.14 (dd, J=8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.04-0.93 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 86; MS (ESI) 560 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 88Е и соответствующих амидосимов, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
89		546	47
90		588	121
89	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12-8.04 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 2.99 (quin, J = 7.0 Гц, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.67 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 6H), 1.28-1.19 (m, 6H), 1.14 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.06-0.93 (m, 2H)		
90	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.01 (tt, J = 11.2, 3.8 Гц, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 14H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.14 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H)		

Пример 91.

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)пирролидин-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8В (30 мг, 0,070 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°С добавляли трифосген (22,69 мг, 0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли раствор пирролидона (4,97 мг, 0,070 ммоль) в DCM (1 мл), а затем ТЕА (0,058 мл, 0,417 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 30% В, 30-67% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°С. Сбор фракций инициировали сигналами МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг, 0,034 ммоль, выход 49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.17-1.06 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.89-0.81 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 322;

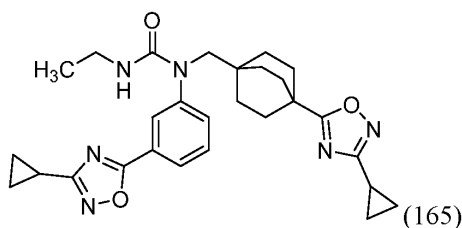
MS (ESI) 529 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 91 путем замены промежуточного соединения 8В и соответствующих аминов там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
92		545	420
93		572	2692
94		529	265
92	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 7.0, 1.5 Гц, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 5.72 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 4H), 0.85-0.74 (m, 11H).		
93	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.73 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.62 (d, J = 14.6 Гц, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.20 (ddd, J = 13.1, 8.0, 5.0 Гц, 1H), 2.11-1.99 (m, 6H), 1.85 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 1.52 (d, J = 6.5 Гц, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 4H), 0.89-0.81 (m, 2H) (6 Protons are buried under solvent peaks).		
94	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.01 (td, J = 8.7, 4.3 Гц, 1H), 1.78-1.68 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H), 0.84-0.78 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H).		

Пример 95.

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

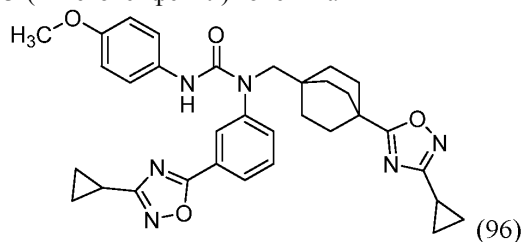


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8В (20 мг, 0,046 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли этилизоцианат (3,67 мкл, 0,046 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 30% В, 30-60% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3,6 мг, 6,68 ммоль, выход 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95-7.83 (m, 2H), 7.71-7.56 (m, 2H), 6.00-5.92 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.02 (dt, J=13.1, 6.5 Гц, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 6H), 1.47-1.30 (m, 6H), 1.13 (dd, J=8.1, 2.2 Гц, 2H), 1.06-0.90 (m, 7H), 0.88-0.77 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 590; MS (ESI) 503 (M+H).

Пример 96.

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

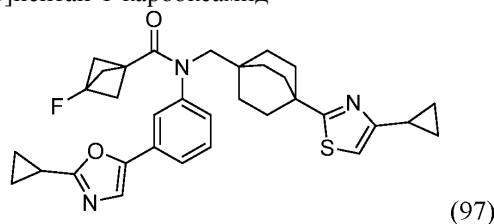


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 95, путем замены промежуточного соединения 8В и соответствующего изоцианата там, где это необходимо: (7,4 мг, 0,0127 ммоль, выход 18%).

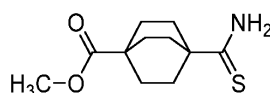
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 6.86-6.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.51-1.37 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.95 (m, 4H), 0.86-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 647; MS (ESI) 581 (M+H).

Пример 97.

N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



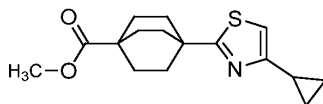
Стадия А. Промежуточное соединение 97А. Получение метил 4-карбамтиоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 213А (850 мг, 4,02 ммоль) в THF (10 мл) добавляли реактив Лавессона (976 мг, 2,414 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 2,86 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 228 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 97В. Получение метил 4-(4-циклопропилтиазол-2-

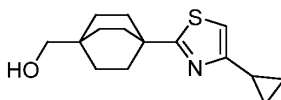
ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Промежуточное соединение 97А (150 мг, 0,660 ммоль) переносили в реакционный сосуд и добавляли толуол (3 мл). К этому раствору добавляли 2-бром-1-циклопропилетан-1-он (161 мг, 0,990 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-20% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,412 ммоль, выход 62%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.05 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 12H), 0.87-0.67 (m, 4H). MS (ESI) 292 (M+H).

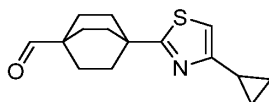
Стадия С. Промежуточное соединение 97С. Получение (4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 97В там, где это необходимо: (95 мг, 0,321 ммоль, выход 62%).

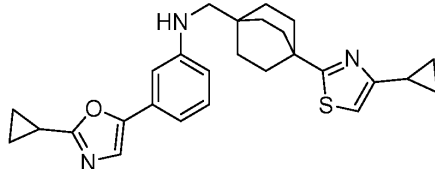
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.02 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 6H), 1.46-1.41 (m, 6H), 0.87-0.67 (m, 4H). MS (ESI) 264 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 97D. Получение 4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С путем замены промежуточного соединения 97С там, где это необходимо: (50 мг, 0,191 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 262 (M+H)

Стадия E. Промежуточное соединение 97E. Получение 3-(2-циклопропиллоксазол-5-ил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 20В и промежуточного соединения 97D там, где это необходимо: из реакционной смеси получали (25 мг, 0,046 ммоль, выход 60%). MS (ESI) 446 (M+H).

Стадия F. Пример 97. Получение N-(3-(2-циклопропиллоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 97E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (4 мг, 7,17 мкмоль, выход 32%).

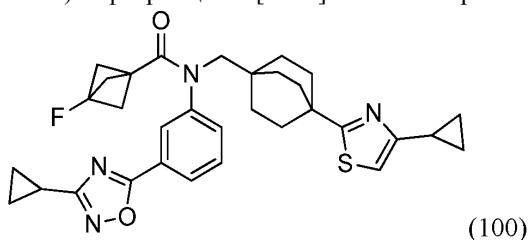
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77-7.59 (m, 3H), 7.52 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.65 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.51 (d, J=13.0 Гц, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.75 (t, J=1.1 Гц, 6H), 1.57-1.28 (m, 6H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 70; MS (ESI) 558 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 97E и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

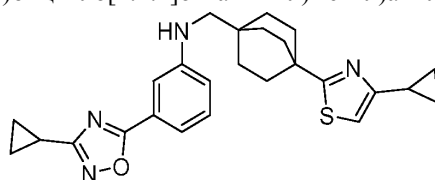
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
98		513	564
99		560	578
98	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.69 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.89 (br. s., 1H), 2.76 (d, J = 18.1 Гц, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 6H), 1.44 (d, J = 8.3 Гц, 6H), 0.84 (dd, J = 8.2, 2.3 Гц, 2H)		
99	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.72 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.30 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 2.18 (ddd, J = 13.2, 8.3, 4.9 Гц, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 10.0 Гц, 2H), 1.80-1.61 (m, 7H), 1.43 (br. s., 6H), 1.13-1.00 (m, 4H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H).		

Пример 100.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 100А. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 97D там, где это необходимо: (55 мг, 0,101 ммоль, выход 66%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.4-7.1 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.85-1.56 (m, 12H), 1.11-0.71 (m, 8H). MS (ESI) 447 (M+H).

Стадия В. Пример 100. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соедине-



ния по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 100А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (6,3 мг, 0,011 ммоль, выход 25%).

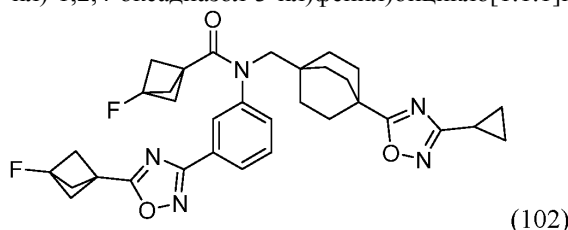
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.70 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.58 (m, 6H), 1.54-1.30 (m, 6H), 1.14 (dd,  $J=8.2, 2.3$  Гц, 2H), 1.01 (d,  $J=2.7$  Гц, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.78-0.66 (m, 2H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (hM) 164; MS (ESI) 559 (M+H).

Указанное ниже соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 100А и соответствующей кислоты, где это необходимо:

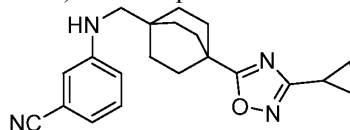
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR $\text{EC}_{50}$ (нМ)
101		565	635
101	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8.10-7.99 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.69 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.34 (d, $J = 2.0$ Гц, 3H), 2.22 (ddd, $J = 12.9, 8.3, 4.8$ Гц, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.48-1.32(m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.88-0.76 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)		

Пример 102.

N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

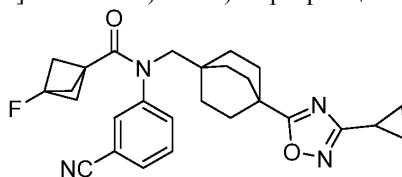


Стадия А. Промежуточное соединение 102А. Получение 3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)бензонитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (600 мг, 1,636 ммоль, выход 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 349 (M+H).

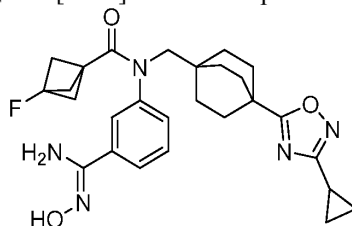
Стадия В. Промежуточное соединение 102В. Получение N-(3-цианофенил)-N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 102А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (300 мг, 0.619 ммоль, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 461

(M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 102С. Получение (Z)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидолил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



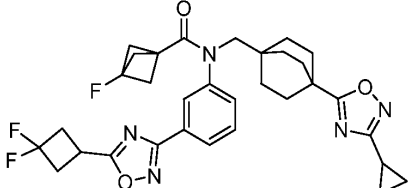
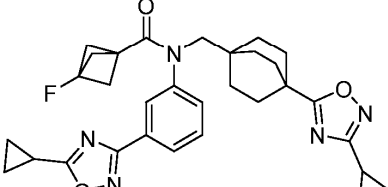
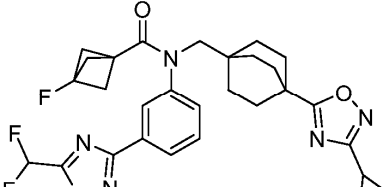
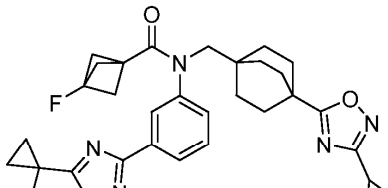
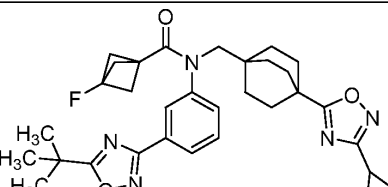
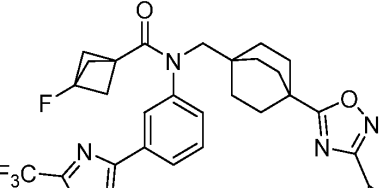
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 102В там, где это необходимо: (250 мг, 0,481 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия D. Пример 102. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 102С и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (17 мг, 0,029 ммоль, выход 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.66 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.70 (d, J=2.2 Гц, 6H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.81-1.65 (m, 6H), 1.52-1.33 (m, 6H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1040; MS (ESI) 588 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 102С и соответствующих кислот там, где это необходимо:

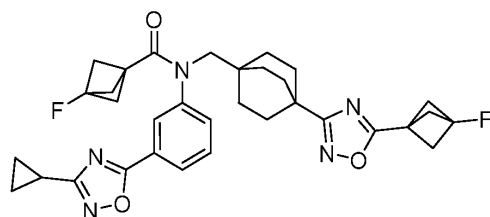
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
103		594	227
104		544	60
105		554	57
106		558	58
107		560	18
108		572	144

109		546	55
110		560	88
111		601	120
112		568	68
113		574	121
103	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.16-7.99 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.26-3.02 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.61 (m, 6H), 1.54-1.33 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.91-0.75 (m, 2H).		
104	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.05-7.92 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.81-1.65 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.35-1.11 (m, 4H), 1.06-0.94 (m,		

	2H), 0.89-0.78 (m, 2H).
105	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.15-8.03 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H).
106	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06-7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.55 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.51-1.30 (m, 8H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 2H).
107	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.01-7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.56-1.27 (m, 15H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.88-0.74 (m, 2H).
108	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.09-8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H).
109	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.02-7.99 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.53-1.32 (m, 12H), 1.07-0.96 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 2H).
110	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.04-7.94 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.0 Гц, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.56-1.29 (m, 10H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H).
111	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 9H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.68 (br. s., 2H), 1.51-1.27 (m, 8H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H).
112	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.05 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.77 (br. s., 6H), 1.59-1.34 (m, 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
113	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.11-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 5.01 (d, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 9H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H),
	1.08-0.92 (m, 2H), 0.90-0.72 (m, 2H)

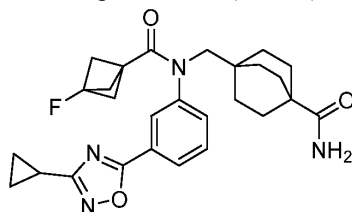
Пример 114.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



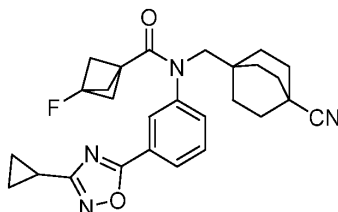
(114)

Стадия А. Промежуточное соединение 114А. Получение 4-((N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



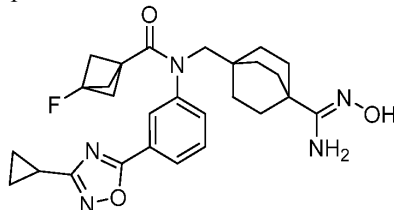
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 88E (200 мг, 0,417 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (26,8 мг, 0,500 ммоль), TEA (0,174 мл, 1,251 ммоль) и BOP (203 мг, 0,459 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,418 ммоль, выход 100%). MS (ESI) 479 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 114В. Получение N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 114А (200 мг, 0,418 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°С добавляли TFAA (0,295 мл, 2,090 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 12 г, силикагель, 0-40% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,149 ммоль, выход 36%) в виде бледно-белого твердого вещества. MS (ESI) 461 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 114С. Получение (Е)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(N-гидроксикарбамимидил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 114В там, где это необходимо: (60 мг, 0,122 ммоль, выход 80%) в виде светло-серого твердого вещества. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия D. Пример 114. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

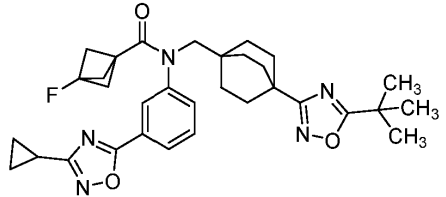
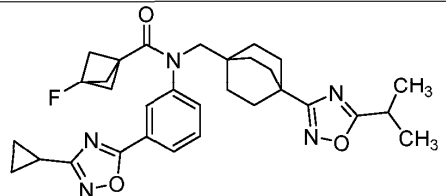
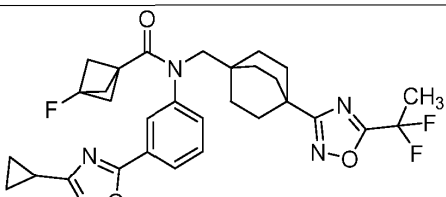
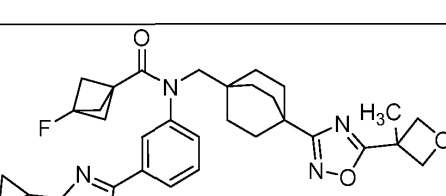
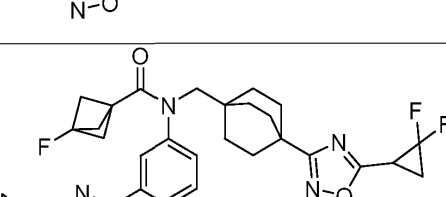
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 114С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,8 мг, 0,020 ммоль, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.39 (t, J=7.8

Гц, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 2.27 (d, J=2.2 Гц, 6H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.57 (br. s., 6H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 6H), 0.83 (dd, J=8.1, 2.7 Гц, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 177; MS (ESI) 588 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 114С и соответствующих кислот там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
115		558	35
116		544	117
117		554	12
118		612	30

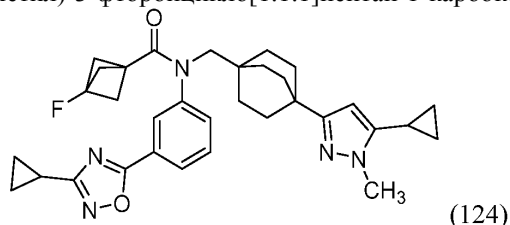
119		560	15
120		546	15
121		568	22
122		574	28
123		580	73
115	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.49-1.28 (m, 6H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.14 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.08-0.93 (m, 4H)		
116	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.24 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.9 Гц, 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H), 1.02 (d, <i>J</i> = 3.9 Гц, 4H)		



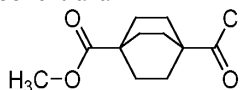
117	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.56-1.33 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H)
118	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.56 (m, 10H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.14 (dd, J = 8.4, 2.8 Гц, 2H), 1.07-0.95 (m, 2H)
119	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H)
120	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.01 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 3.65 (br. s., 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 6H), 1.32-1.20 (m, 6H), 1.14 (dd, J = 8.1, 2.7 Гц, 2H), 1.05-0.95 (m, 2H)
121	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.14 (t, J = 19.7 Гц, 3H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.60 (m, 6H), 1.57-1.31 (m, 6H), 1.14 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.07-0.93 (m, 2H)
122	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.01 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.60 (m, 9H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 2H)
123	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.15-7.93 (m, 2H), 7.84-7.56 (m, 2H), 3.76-3.48 (m, 4H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.59 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 2H)

Пример 124.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



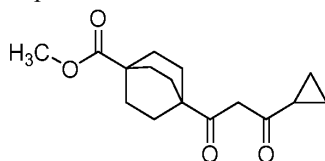
Стадия А. Промежуточное соединение 124А. Получение метил 4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



4-(Метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту поглощали в SOCl<sub>2</sub> и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч при 60°C. Протекание реакции контролировали с помощью TLC (небольшое количество гасили MeOH и проверяли TLC), которая показала расходование кислоты. Реак-

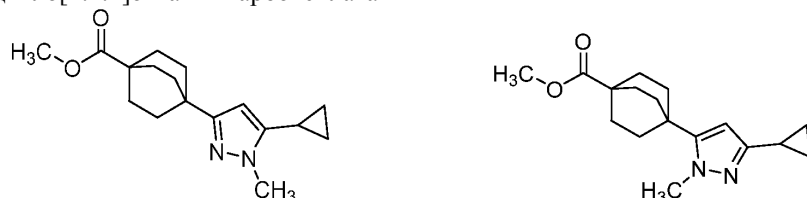
ционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дважды перегоняли с использованием DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 7,80 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия В. Промежуточное соединение 124В. Получение метил 4-(3-циклопропил-3-оксопропаноил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору LiHMDS (9,10 мл, 9,10 ммоль) в THF при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 1-циклопропилэтан-1-он (0,383 г, 4,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли раствор промежуточного соединения 124А (1 г, 4,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали еще 1 час при той же температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,73 ммоль, выход 63%) в виде масла. MS (ESI) 279 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 124С1 и 124С2. 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

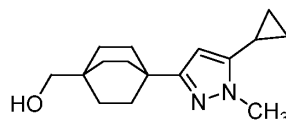


К раствору промежуточного соединения 124В (800 мг, 2,87 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли сульфат метилгидразина (1036 мг, 7,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $80^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; неочищенный продукт выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (колонок CombiFlash, 24 г, силикагель), используя в качестве элюентов 0-20% EtOAc в петролейном эфире. Фракции, содержащие соединение, концентрировали с получением смеси соединений. Полученную смесь очищали препаративной HPLC с получением индивидуальных регио-изомеров. Выделение одного из изомеров подтверждено исследованиями ЯМР (NOE). Первый элюируемый изомер (RT = 4,31 мин или пик-1) относится к промежуточному соединению 124С1 (270 мг, 0,889 ммоль, выход 31%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.65 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.69-1.81 (m, 13H), 0.88-0.91 (m, 2H), 0.52-0.57 (m, 2H). Второй элюируемый изомер (RT=4,90 мин или пик-2) относится к промежуточному соединению 124С2 (320 мг, 1,054 ммоль, выход 37%). MS (ESI) 289 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.67 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 12H), 1.69-1.74 (m, 1H), 0.73-0.78 (m, 2H), 0.56-0.57 (m, 2H).

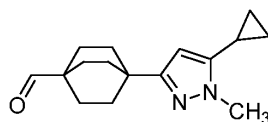
Стадия D. Промежуточное соединение 124D. Получение (4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 124С1 там, где это необходимо: (160 мг, 0,584 ммоль, выход 67%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.63 (s, 1H), 4.30 (t, J=7.20 Гц, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (d, J=7.20 Гц, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 6H), 1.34-1.39 (m, 6H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.57-0.60 (m, 2H).

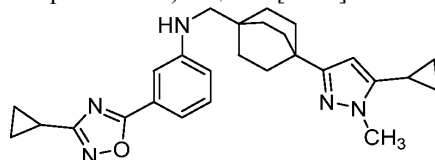
Стадия E. Промежуточное соединение 124E. Получение 4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 124D там, где это необходимо: (160 мг, 0,557 ммоль, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.59-1.76 (m, 13H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.57-0.60 (m, 2H).

Стадия F. Промежуточное соединение 124F. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8A и промежуточного соединения 124E там, где это необходимо: (95 мг, 0,203 ммоль, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия G. Пример 124. Получение 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 124F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (14 мг, 0,025 ммоль, выход 44%).

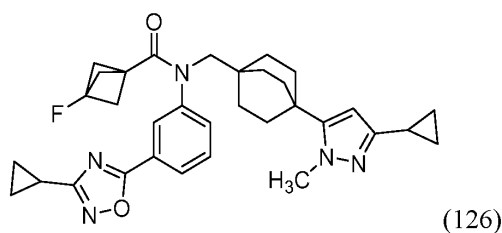
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 6H), 1.44-1.25 (m, 6H), 1.14 (dd, J=8.3, 2.7 Гц, 2H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.58-0.49 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 89; MS (ESI) 556.3 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 124F и соответствующих кислот там, где это необходимо:

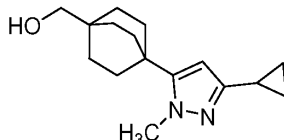
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
125		562	480
125	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10-7.94 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (br. s., 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.34 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.46-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.94-0.80 (m, 2H), 0.60-0.47 (m, 2H).		

Пример 126.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



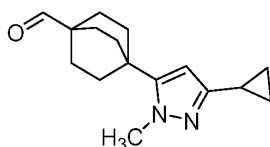
Стадия А. Промежуточное соединение 126А. Получение (4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 124C2 там, где это необходимо: (120 мг, 0,438 ммоль, выход 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.65 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 1.68-1.79 (m, 7H), 1.35-1.44 (m, 6H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H).

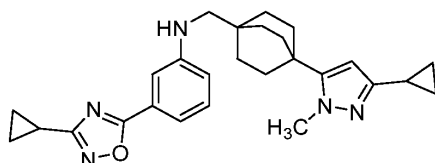
Стадия В. Промежуточное соединение 126В. Получение 4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 126А там, где это необходимо: (90 мг, 0,348 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.45 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 7H), 1.55-1.61 (m, 6H), 0.73-0.79 (m, 2H), 0.53-0.58 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 126С. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 126В там, где это необходимо: (70 мг, 0,142 ммоль, выход 41%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия D. Пример 126. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 126С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (20,5 мг, 0,037 ммоль, выход 65%).

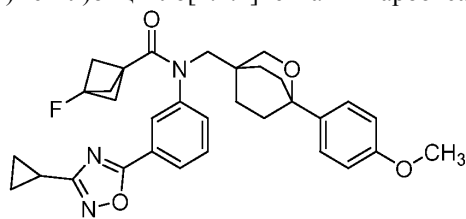
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.7 Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.78-1.58 (m, 7H), 1.41 (d, J=7.1 Гц, 6H), 1.14 (dd, J=8.2, 2.8 Гц, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 2H), 0.59-0.48 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 87; MS (ESI) 556 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 126С и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура & Name	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
127		562	374
127	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (br. s., 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.34 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 2.21 (td, J = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 1.81-1.57 (m, 7H), 1.50-1.26 (m, 6H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H).		

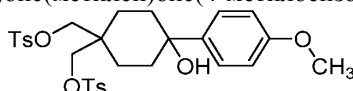
Пример 128.

N-(3-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(128)

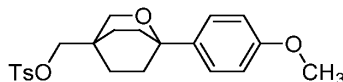
Стадия А. Промежуточное соединение 128А. Получение (4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)циклогексан-1,1-диил)бис(метилден)бис(4-метилбензолсульфоната)



К раствору (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилден)бис(4-метилбензолсульфоната) (0,5 г, 1,072 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C добавляли (4-метоксифенил)магния бромид (3,21 мл, 3,21 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 0,992 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.81-7.71 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.5 Гц, 4H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 2.49-2.44 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 1H).

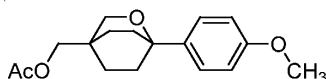
Стадия В. Промежуточное соединение 128В. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К раствору промежуточного соединения 128А (0,6 г, 1,044 ммоль) в безводном 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,125 г, 3,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 12 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 0,944 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 403 (M+H).

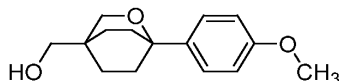
Стадия С. Промежуточное соединение 128С. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-

оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



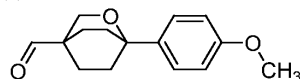
К раствору промежуточного соединения 128B (0,4 г, 0,994 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли ацетат цезия (0,572 г, 2,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение ночи в герметично запечатанной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 0,982 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 291 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 128D. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



К раствору промежуточного соединения 128C (0,3 г, 1,033 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°C добавляли раствор карбоната калия (0,714 г, 5,17 ммоль) в воде (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении и водный раствор экстрагировали EtOAc (содержащим 5% MeOH) (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,906 ммоль, выход 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 249 (M+H).

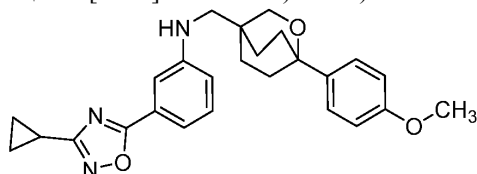
Стадия E. Промежуточное соединение 128E. Получение 1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3C, путем замены промежуточного соединения 128D там, где это необходимо: (0,1 г, 0,386 ммоль, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 6H).

Стадия F. Промежуточное соединение 128F. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8A и промежуточного соединения 128E там, где это необходимо: (75 мг, 0,099 ммоль, выход 61%) в виде коричневого смолистого вещества. MS (ESI) 432 (M+H).

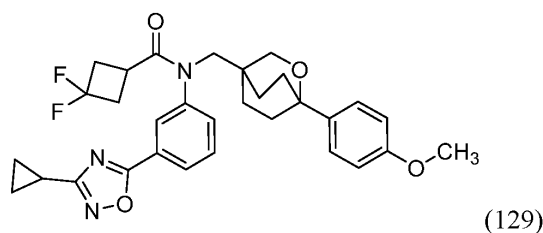
Стадия G. Пример 128. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил)-3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 128F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,6 мг, 0,021 ммоль, выход 37%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.05 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 6.87-6.73 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 7H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.62 (br. s., 2H), 1.55 (d, J=7.3 Гц, 2H), 1.14 (dd, J=8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.02 (dd, J=4.6, 2.4 Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 403; MS (ESI) 544 (M+H).

Пример 129.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-дифтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

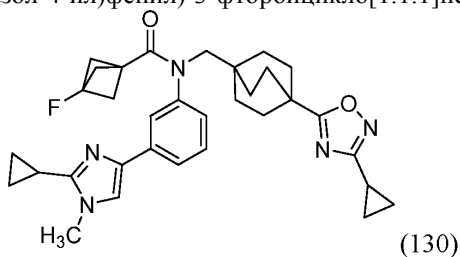


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 128F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (13,8 мг, 0,025 ммоль, выход 43%).

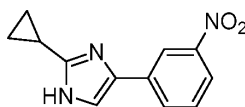
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.70 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.30-7.14 (m,  $J=9.0$  Гц, 2H), 6.92-6.75 (m,  $J=9.0$  Гц, 2H), 3.79-3.59 (m, 7H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.74 (br.s., 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.53 (d,  $J=7.1$  Гц, 2H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 1136; MS (ESI) 550 (M+H).

Пример 130.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

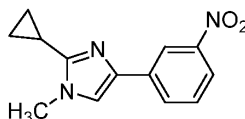


Стадия А. Промежуточное соединение 130А. Получение 2-циклопропил-4-(3-нитрофенил)-1H-имидазола



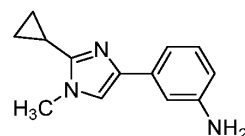
К перемешиваемому раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (4 г, 16,39 ммоль) и гидрохлорида циклопропанкарбоксимидида (2,372 г, 19,67 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,80 г, 49,2 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при  $90^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 13,09 ммоль, выход 80%). MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 130В. Получение 2-циклопропил-1-метил-4-(3-нитрофенил)-1H-имидазола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 130А (0,35 г, 1,527 ммоль) и  $\text{NaN}$  (0,073 г, 1,832 ммоль) в  $\text{DMF}$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли йодметан (0,099 мл, 1,527 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в ледяную воду и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-50%  $\text{EtOAc/PE}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,822 ммоль, выход 54%). MS (ESI) 244 (M+H).

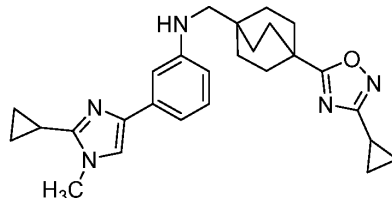
Стадия С. Промежуточное соединение 130С. Получение 3-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 130В (250 мг, 1,028 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли дигидрат хлорида олова(II) (812 мг, 3,60 ммоль) и конц.  $\text{HCl}$  (0,468 мл, 15,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $90^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь кон-

центрировали при пониженном давлении, остаток подщелачивали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 0,985 ммоль, выход 96%). MS (ESI) 214 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 130D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 130C и промежуточного соединения 4C там, где это необходимо: (220 мг, 0,496 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия E. Пример 130. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 130D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (6,4 мг, 0,012 ммоль, выход 17%).

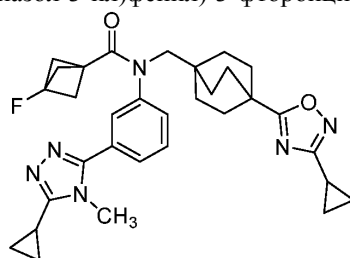
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.15 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (br. s., 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.86 (br. s., 6H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.53-1.31 (m, 6H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) 585; MS (ESI) 556 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 130D и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR $\text{EC}_{50}$ (нМ)
131		562	1440
131	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7.70-7.53 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.92-1.64 (m, 6H), 1.55-1.28 (m, 6H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H)		

Пример 132.

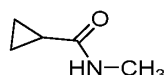
N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(132)

Стадия A. Промежуточное соединение 132A. Получение N-метилциклопропанкарбоксамид

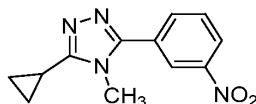




К перемешиваемому раствору циклопропанкарбонилхлорида (2,174 мл, 23,92 ммоль) в THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли метанамин (33,5 мл, 67,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 16,14 ммоль, выход 68%).

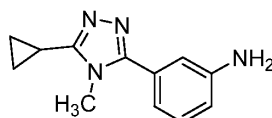
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (br. s., 1H), 2.58 (d, J=4.6 Гц, 3H), 1.57-1.43 (m, 1H), 0.70-0.54 (m, 4H).

Стадия В. Промежуточное соединение 132В. Получение 3-циклопропил-4-метил-5-(3-нитрофенил)-4Н-1,2,4-триазола



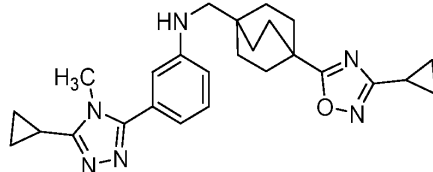
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 86А (704 мг, 3,88 ммоль) в DCE (12 мл) при 0°C добавляли 2-фторпиридин (0,343 мл, 3,88 ммоль), ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,685 мл, 3,88 ммоль) и N-метилциклопропанкарбоксамид (350 мг, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 ч при 140°C в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь выливали в воду и водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 2,252 ммоль, выход 64%). MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 132С. Получение 3-(5-циклопропил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 132В (250 мг, 1,024 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова(II) (808 мг, 3,58 ммоль) и конц. HCl (0,466 мл, 15,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,924 ммоль, выход 90%). MS (ESI) 215 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 132D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 132С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (140 мг, 0,220 ммоль, выход 32%). MS (ESI) 445 (M+H).

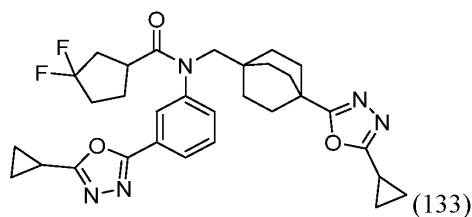
Стадия Е. Пример 132. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 132D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,5 мг, 0,020 ммоль, выход 30%).

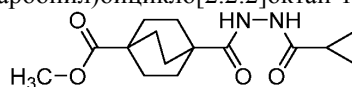
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76-7.66 (m, 2H), 7.63 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.82-1.64 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 6H), 1.10-0.99 (m, 4H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 4413; MS (ESI) 557 (M+H).

Пример 133.

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

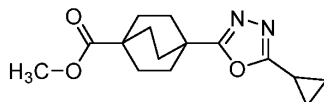


Стадия А. Промежуточное соединение 133А. Получение метил 4-(2-(циклопропанкарбонил)гидразин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



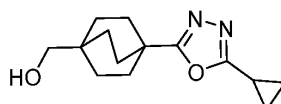
К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 9,42 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли циклопропанкарбогидразид (1,038 г, 10,37 ммоль), DIPEA (4,94 мл, 28,3 ммоль), затем HATU (4,658 г, 12,25 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 40 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 7,47 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 295 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 133В. Получение метил 4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



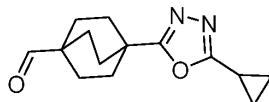
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 133А (1.200 г, 4,08 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляли CCl<sub>4</sub> (0,433 мл, 4,48 ммоль), затем трифенилфосфин (2,246 г, 8,56 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-80% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,90 ммоль, выход 71%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) 277 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 133С. Получение (4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 133В там, где это необходимо: (500 мг, 2,013 ммоль, выход 62%) в виде белого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 249 (M+H).

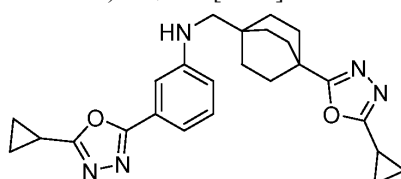
Стадия D. Промежуточное соединение 133D. Получение 4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 133С там, где это необходимо: (380 мг, 1,543 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.46 (s, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 6H), 1.85-1.92 (m, 6H), 1.10-1.11 (m, 4H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 133Е. Получение 3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза проме-

жучного соединения II, путем замены промежуточного соединения 86D и промежуточного соединения 133D там, где это необходимо: (120 мг, 0,278 ммоль, выход 86%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия F. Пример 133. Получение N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,3-дифторциклопентан-1-карбоксиамида (рацемат)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 133E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (4,8 мг, 8,02 мкмоль, выход 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.79-7.59 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.93 (t, J=8.3 Гц, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 3H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.60 (br. s., 1H), 1.52-1.30 (m, 6H), 1.24-1.11 (m, 4H), 1.11-1.01 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 293; MS (ESI) 564 (M+H).

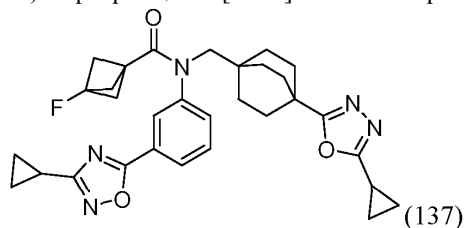
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 133E и соответствующих кислот там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
134		564	636

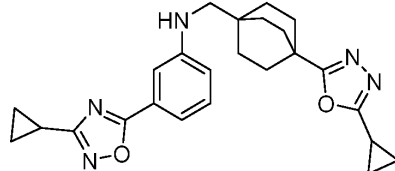
135		550	1109
136		544	141
134	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.00-7.84 (m, 2H), 7.71-7.52 (m, 2H), 6.16-5.96 (m, 1H), 5.96-5.82 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 3.7$ Гц, 2H), 3.04 (dd, $J = 19.1, 9.0$ Гц, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 8H), 1.40 (d, $J = 4.6$ Гц, 6H), 1.24-1.11 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.97-0.86 (m, 2H)		
135	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.01-7.87 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.77- 3.56 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.41-2.25 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 6H), 1.52-1.29 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.11-1.01 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 2H)		
136	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.00-7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.60 (d, $J = 16.9$ Гц, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79- 1.62 (m, 6H), 1.52-1.33 (m, 6H), 1.29-1.11 (m, 4H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 2H)		

Пример 137.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 137А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 133D там, где это необходимо: (70 мг, 0,162 ммоль, выход 100%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия В. Пример 137. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло [1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 137А и соответствующей кислоты там, где

это необходимо: (7,2 мг, 0,013 ммоль, выход 19%).

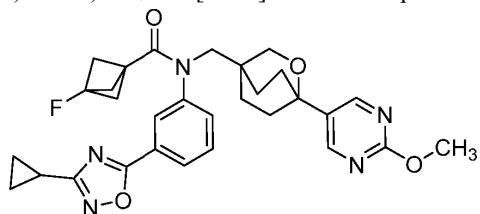
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.69 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.51-1.31 (m, 6H), 1.12 (dd,  $J=8.2, 2.6$  Гц, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 43; MS (ESI) 544 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 137А и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
138		550	158
139		564	384
138	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.12-7.91 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.51-1.29 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.97-0.83 (m, 2H)		
139	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.10-7.87 (m, 2H), 7.80-7.54 (m, 2H), 6.18-5.65 (m, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.16- 1.98 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 7H), 1.64 (d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.32 (br. s., 1H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.95-0.81 (m, 2H)		

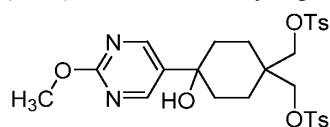
Пример 140.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(140)

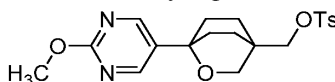
Стадия А. Промежуточное соединение 140А. Получение (4-гидрокси-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)циклогексан-1,1-диил)бис(метил)бис(4-метилбензол-сульфоната)



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метоксипиримидина (1,519 г, 8,04 ммоль) в THF (50 мл)

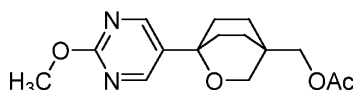
при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий (3,43 мл, 8,57 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. К указанной выше реакционной смеси добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната) (2,5 г, 5,36 ммоль) в THF (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 1,360 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 577 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 140В. Получение (1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



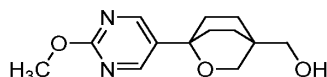
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 140А (1,35 г, 2,341 ммоль) в THF (40 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (0,281 г, 7,02 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,291 ммоль, выход 12%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 140С. Получение (1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



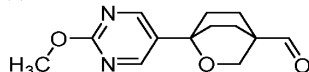
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 140В (120 мг, 0,297 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли ацетат цезия (142 мг, 0,742 ммоль), нагревали до  $120^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,233 ммоль, выход 79%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 293 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 140D. Получение (1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



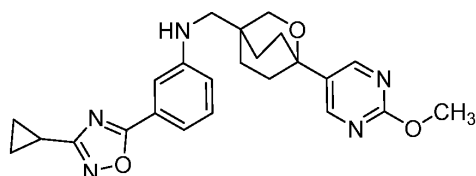
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 140С (70 мг, 0,239 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре добавляли раствор метоксида натрия (5,48 мкл, 0,024 ммоль) в метаноле. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч ее разбавляли DCM (25 мл) и промывали водой (15 мл), а затем соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,209 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 251 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 140E. Получение 1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 140D там, где это необходимо: (50 мг, 0,201 ммоль, выход 84%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 249 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 140F. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 140Е там, где это необходимо: (20 мг, 0,046 ммоль, выход 38%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.93-3.87 (m, 5H), 2.94 (d, J=5.0 Гц, 2H), 2.18-2.09 (m, 5H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H). MS (ESI) 434 (M+H).

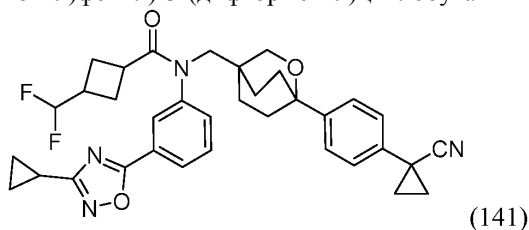
Стадия G. Пример 140. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил)-3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 140F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,3 мг, 0,021 ммоль, выход 44%).

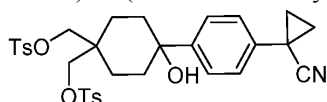
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (s, 2H), 8.15-7.98 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (br. s., 3H), 3.61 (br. s., 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82 (br. s., 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.56 (d, J=6.1 Гц, 2H), 1.14 (dd, J=8.3, 2.7 Гц, 2H), 1.07-0.90 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 582; MS (ESI) 546 (M+H).

Пример 141.

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(диформетил)циклобутан-1-карбоксамид



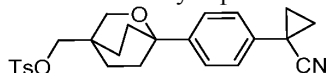
Стадия А. Промежуточное соединение 141А. Получение (4-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-4-гидрокси циклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната)



К перемешиваемому раствору 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонитрила (1,785 г, 8,04 ммоль) в THF (25 мл), охлажденному до -78°C, добавляли n-бутиллитий (3,43 мл, 8,57 ммоль) и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната) (2,5 г, 5,36 ммоль) в THF (12 мл). После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 3,62 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 609 (M+H).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.1 Гц, 4H), 7.27-7.19 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 141В. Получение (1-(4-(1-суапоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензол-сульфоната

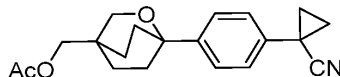


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 141А (2,4 г, 3,94 ммоль) в THF (70 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (0,472 г, 11,81 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной

флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 2,54 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.36 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.24 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 141С. Получение 1-(4-(1-суапоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 141В (1,40 г, 3,20 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли ацетат цезия (1,535 г, 8,00 ммоль) и нагревали до 120°C. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 3,01 ммоль, выход 94%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 326 (M+H).

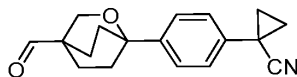
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.38 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8.6 Гц, 2H), 3.80 (s, 4H), 2.11-2.01 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 6H), 1.50-1.44 (m, 2H).

Стадия D. Промежуточное соединение 141D. Получение 1-(4-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 141С (1,2 г, 3,69 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (0,084 мл, 0,369 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и промывали водой (15 мл), а затем солевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 1,747 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.42-7.36 (m, J=9.0 Гц, 2H), 7.28-7.23 (m, J=8.5 Гц, 2H), 4.54 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H), 1.65 (td, J=10.8, 4.0 Гц, 2H), 1.59-1.44 (m, 4H). MS (ESI) 284 (M+H).

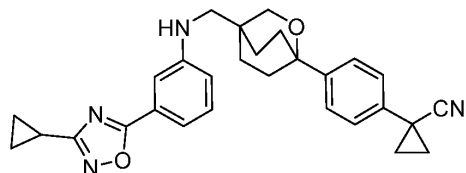
Стадия E. Промежуточное соединение 141E. Получение 1-(4-(4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 141D там, где это необходимо: (400 мг, 1,123 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 282 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.10 (d, J=11.7 Гц, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 4H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

Стадия F. Промежуточное соединение 141F. Получение 1-(4-(4-(((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 141E там, где это необходимо: (70 мг, 0,120 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 467 (M+H).

Стадия G. Пример 141. Получение N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(диформетил)циклобутан-1-карбоксамида

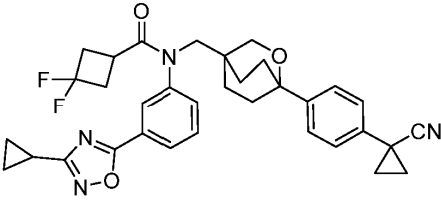
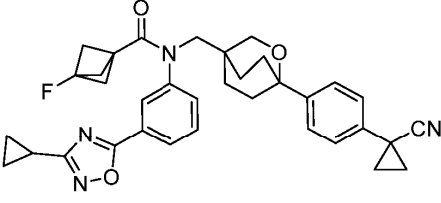
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 141F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (7,3 мг, 0,012 ммоль, выход 28%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08-7.96 (m, 2H), 7.82-7.61 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, J=8.6 Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, J=8.6 Гц, 2H), 6.21-5.74 (m, 1H), 3.68 (br. s., 4H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 10H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.17-1.09



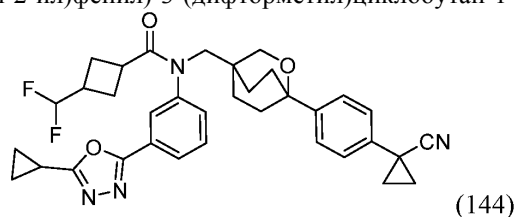
(m, 2H), 1.01 (br. s., 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 643; MS (ESI) 599 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 141F и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

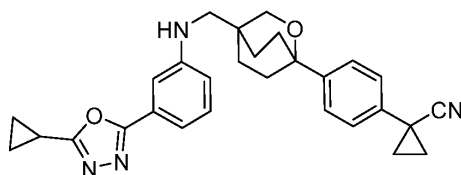
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
142		585	583
143		579	89
142	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42-7.30 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 4H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 2H)		
143	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.15-8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 4H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.55 (br. s., 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.14 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 1.02 (br. s., 2H)		

Пример 144.

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабicyclo[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 144А. Получение 1-(4-(4-(((3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабicyclo[2.2.2]октан-1-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 86D и промежуточного соединения 141E там, где это необходимо: (65 мг, 0,116 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 467 (M+H).

Стадия В. Пример 144. Получение N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(дифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 144А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (7,2 мг, 0,012 ммоль, выход 28%).

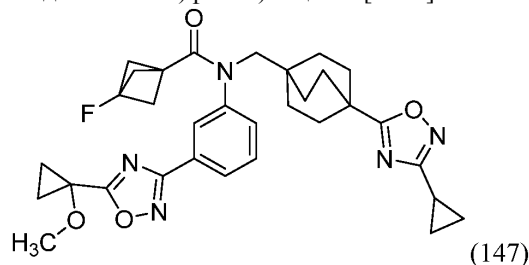
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, J=8.6 Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, J=8.3 Гц, 2H), 6.24-5.72 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 4H), 3.06 (dd, J=18.1, 9.0 Гц, 1H), 2.43-2.41 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.67-1.48 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2157; MS (ESI) 599 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 144А и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
145		585	4316
146		579	334
145	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07-7.88 (m, 2H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, J = 8.6 Гц, 2H), 7.28-7.17 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 4H), 2.97-2.72 (m, 3H), 2.37-2.24 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, J = 8.6 Гц, 4H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H)		
146	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.97 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.39-7.29 (m, J = 7.8 Гц, 2H), 7.29-7.17 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 1H), 1.98 (d, J = 9.8 Гц, 2H), 1.90 (br. s., 6H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.46 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H)		

Пример 147.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метоксициклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



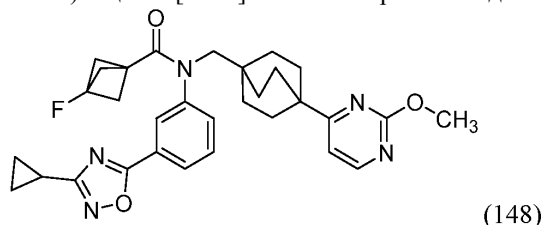
К перемешиваемому раствору по примеру 110 (25 мг, 0,045 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли NaH (2,68 мг, 0,067 ммоль) и MeI (4,19 мкл, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм× 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-60% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин;

температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,014 ммоль, выход 31%).

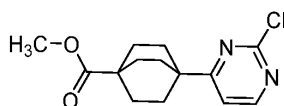
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05-7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, J=5.1 Гц, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 3.49 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.59-1.38 (m, 10H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 79; MS (ESI) 574 (M+H).

Пример 148.

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метоксипиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

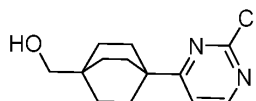


Стадия А. Промежуточное соединение 148А. Получение метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



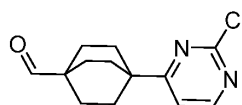
К перемешиваемому раствору 2-хлорпиримидина (1 г, 8,73 ммоль) и 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1,483 г, 6,98 ммоль) в смеси DCM (50 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл) при комнатной температуре добавляли персульфат калия (2,360 г, 8,73 ммоль) и нитрат серебра (0,297 г, 1,746 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 12 ч ее выливали в EtOAc (100 мл) и слои разделяли. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Нечистый продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,85 ммоль, выход 33%). MS (ESI) 281 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 148В. Получение (4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 148А там, где это необходимо: (1 г, 3,96 ммоль, выход 79%). MS (ESI) 253 (M+H).

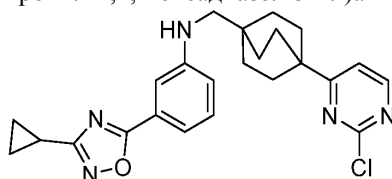
Стадия С. Промежуточное соединение 148С. Получение 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 148В там, где это необходимо: (30 мг, 0,120 ммоль, выход 30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.47 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.00 Гц, 1H), 7.54 (d, J=6.80 Гц, 1H), 1.83-1.89 (m, 6H), 1.66-1.71 (m, 6H).

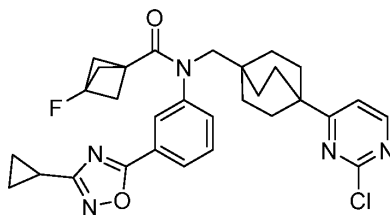
Стадия D. Промежуточное соединение 148D. Получение N-((4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8А и промежуточного соединения 148С там, где это необходимо: (20 мг, 0,046 ммоль, выход 37%). MS (ESI) 436 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 148Е. Получение N-((4-(2-хлорпиримидин-4-

ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 148D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (20 мг, 0,036 ммоль, выход 64%). MS (ESI) 548 (M+H).

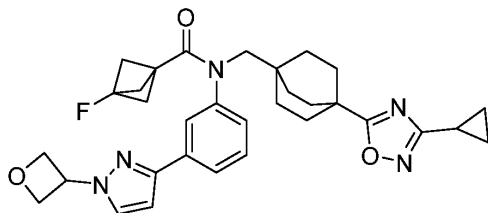
Стадия F. Пример 148. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(2-метоксипиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 148E (20 мг, 0,036 ммоль) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (15,77 мг, 0,073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 2-минутное удерживание при 18% B, 18-75% B в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 0,017 ммоль, выход 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.01 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.52-1.32 (m, 6H), 1.14 (dd, J=8.4, 2.6 Гц, 2H), 1.07-0.95 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 687; MS (ESI) 544 (M+H).

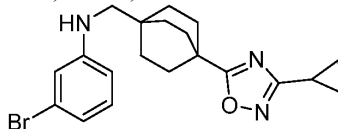
Пример 149.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(149)

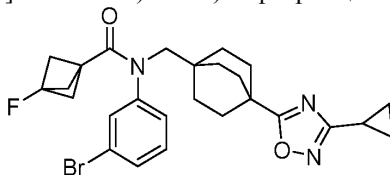
Стадия A. Промежуточное соединение 149A. Получение 3-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 4C там, где это необходимо: (700 мг, 1,740 ммоль, выход 86%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.02-6.92 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 2.79 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H). MS (ESI) 402 (M+H).

Стадия B. Промежуточное соединение 149B. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

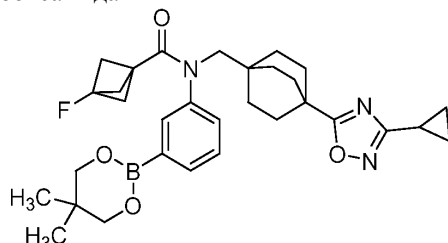


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 149A и соответствующей кислоты там, где

это необходимо: (320 мг, 0,603 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86 (br. s., 6H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.40 (br. s., 6H), 1.01 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H). MS (ESI) 514 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 149С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

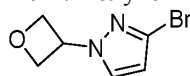


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 149В (50 мг, 0,097 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли бис(неопентилгликолато)дифтор (43,9 мг, 0,194 ммоль), а затем ацетат калия (42,9 мг, 0,437 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном и добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3,56 мг, 4,86 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водой (2×50 мл), а затем солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 4 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,082 ммоль, выход 85%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 12H), 1.41 (br. s., 6H), 1.01-1.00 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.87-0.80 (m, 2H) (2 протона скрыты под пиком растворителя).

Стадия D. Промежуточное соединение 149D. Получение 3-бром-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразола



К перемешиваемому раствору 3-бром-1H-пиразола (50 мг, 0,340 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли карбонат цезия (149 мг, 0,680 ммоль), 3-йодоксетан (62,6 мг, 0,340 ммоль) и нагревали при температуре 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали водой (2×5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 4 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,123 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества, MS (ESI) 205 (M+2H).

Стадия E. Пример 149. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 149С (30 мг, 0,055 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли промежуточное соединение 149D (11,13 мг, 0,055 ммоль), карбонат калия (15,15 мг, 0,110 ммоль) в воде (0,250 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном и затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,005 мг, 2,74 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали водой (5 мл), а затем солевым раствором (5 мл).

Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 2-минутное удерживание при 18% В, 18-62% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 0,017 ммоль, выход 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Гц, 1H), 5.72-5.58 (m, 1H), 5.08-4.87 (m, 4H), 3.60 (d, J=19.3 Гц, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.63 (m, 6H), 1.46 (d, J=7.6 Гц, 6H), 1.09-0.94 (m,

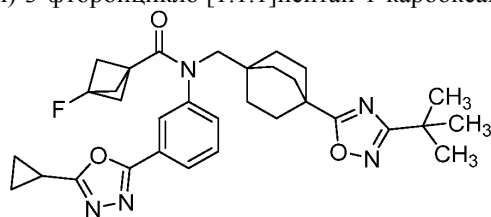
2H), 0.90-0.74 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) =111; MS (ESI) 558 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 149С и соответствующего гетероарила/арилгалогенидов там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
150		558	87
151		533	79
152		579	162
150	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.59 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 5.07-4.84 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.83-1.59 (m, 6H), 1.55-1.31 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 2H)		
151	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.91 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.44 (br. s., 6H), 1.01 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).		
152	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.77 (br. s., 2H), 7.60 (dd, J = 8.1, 4.8 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 3.61 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.73 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.01 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).		

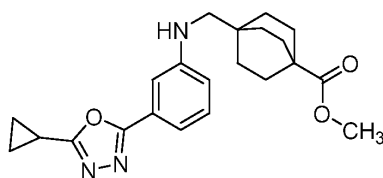
Пример 153.

N-(((4-(3-(трет-бутил)-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)-3-фторбицикло [1.1.1]пентан-1-карбоксамид



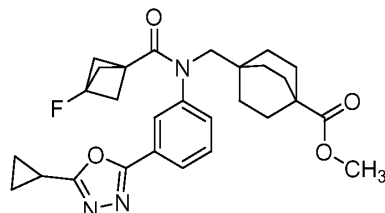
(153)

Стадия А. Промежуточное соединение 153А. Получение метил 4-(((3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



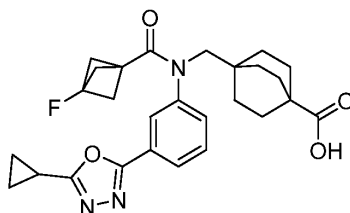
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 86D и промежуточного соединения 88B там, где это необходимо: (250 мг, 0,655 ммоль, выход 86%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 382 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 153B. Получение метил 4-((N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 153A и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (180 мг, 0,365 ммоль, выход 56%) в виде смолистого твердого вещества. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 153C. Получение 4-((N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 153B (180 мг, 0,365 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (72,9 мг, 1,823 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2,5 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (10 мл). Водный раствор подкисляли 1,5 N водной HCl и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,334 ммоль, выход 91%) в виде белого рыхлого твердого вещества. MS (ESI) 480 (M+H).

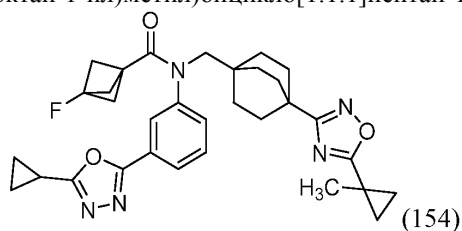
Стадия D. Пример 153. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 153C и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (3,4 мг, 6,07 мкмоль, выход 19%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01-7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 3.62(br. s., 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 9H), 1.22-1.09 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 73; MS (ESI) 560 (M+H).

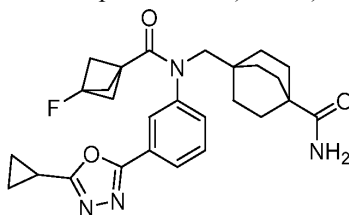
Пример 154.

N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



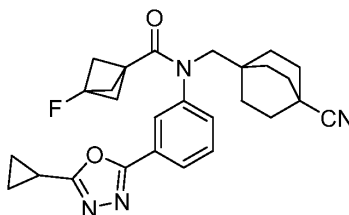
Стадия А. Промежуточное соединение 154А. Получение 4-((N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-

2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



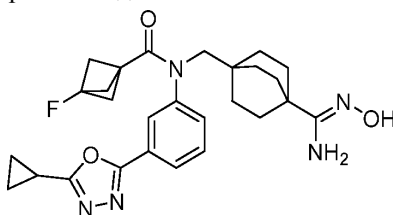
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 153С там, где это необходимо: (160 мг, 0,147 ммоль, выход 50%). MS (ESI) 479 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 154В. Получение N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В, путем замены промежуточного соединения 154А там, где это необходимо: (100 мг, 0,217 ммоль, выход 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 461 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 154С. Получение (Е)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(N<sup>1</sup>-гидроксикарбамимидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 154В там, где это необходимо: (70 мг, 0,142 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия D. Пример 154. Получение N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 154С и 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (6,5 мг, 0,012 ммоль, выход 38%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99-7.94 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 9H), 1.26-1.10 (m, 6H), 1.07-1.00 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 27; MS (ESI) 558 (M+H).

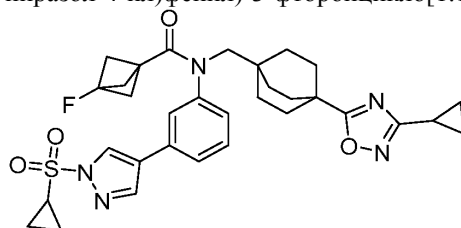
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 154С и соответствующих кислот там, где это необходимо:



Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
155		574	72
156		554	103
157		560	43
155	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 4.84(d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.62 (m, 9H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.24-1.05 (m, 4H)		
156	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.02-7.87 (m, 2H), 7.67 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.55-1.36(m, 6H), 1.30-1.07 (m, 4H)		
157	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.01-7.94 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 3.60 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.23-1.09 (m, 4H)		

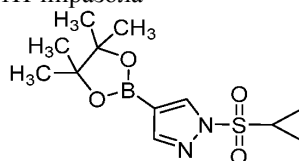
Пример 158.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(158)

Стадия А. Промежуточное соединение 158А. Получение 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола



К перемешиваемому раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1 г, 5,15 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (0,309 г, 7,73 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси по каплям добавляли циклопропансульфонилхлорид

(0,797 г, 5,67 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (2×50 мл). Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-80% EtOAc/PE) с получением 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (750 мг, 2,52 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.17-0.00 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 14H), 1.21-1.17 (m, 2H).

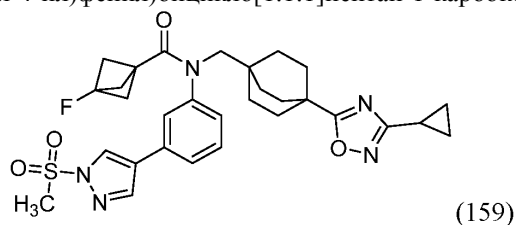
Стадия В. Пример 158. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149 путем замены промежуточного соединения 149В и промежуточного соединения 158А там, где это необходимо: (17,9 мг, 0,029 ммоль, выход 30%).

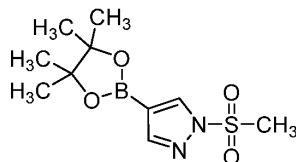
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.48 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.36-7.24 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87 (d, J=5.9 Гц, 6H), 1.83-1.58 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 43; MS (ESI) 606 (M+H).

Пример 159.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Стадия А. Промежуточное соединение 159А. Получение 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 158А путем замены 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола и метансульфонилхлорида там, где это необходимо: (2 г, 7,35 ммоль, выход 57%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

Стадия В. Пример 159. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149 путем замены промежуточного соединения 149В и промежуточного соединения 159А там, где это необходимо: (8,4 мг, 0,014 ммоль, выход 14%).

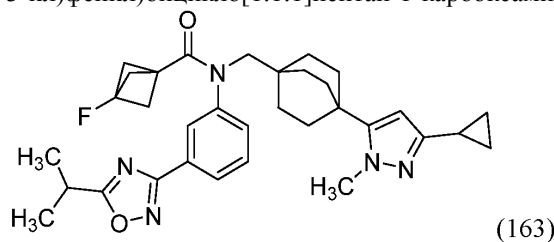
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.66-3.48 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.83-1.61 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 73; MS (ESI) 580 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 149В и соответствующих гетероарилборонатов там, где это необходимо:

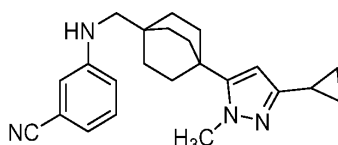
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
160		552	43
161		566	96
162		584	116
160	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00-7.65 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 3.59 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.54-1.33 (m, 6H), 1.05- 0.96 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H).		
161	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.41 (t, J = 3.7 Гц, 1H), 4.65 (td, J = 15.2, 3.7 Гц, 2H), 3.58 (d, J = 9.3 Гц, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 6H), 1.83-1.58 (m, 6H), 1.57-1.33 (m, 6H), 1.10-0.93 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H).		
162	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72-7.55 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 5.17 (q, J = 9.0 Гц, 2H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 6H), 1.83-1.59 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H)		

Пример 163.

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

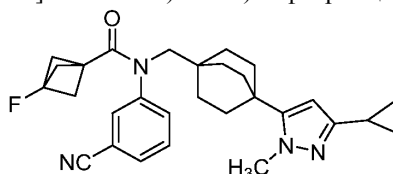


Стадия А. Промежуточное соединение 163А. Получение 3-(((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)бензонитрила



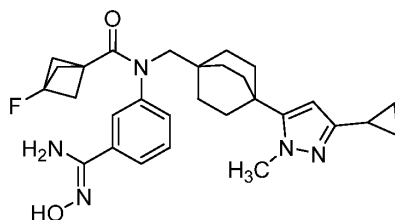
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 126В там, где это необходимо: (135 мг, 0,356 ммоль, выход 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 361 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 163В. Получение N-(3-цианопенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 163А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (110 мг, 0,221 ммоль, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 473 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 163С. Получение (Z)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидоил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 163В там, где это необходимо: (120 мг, 0,225 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 506 (M+H).

Стадия D. Пример 163. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 163С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (7,8 мг, 0,014 ммоль, выход 35%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02-7.99 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.59 (m, 7H), 1.50-1.31 (m, 12H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 156; MS (ESI) 558 (M+H).

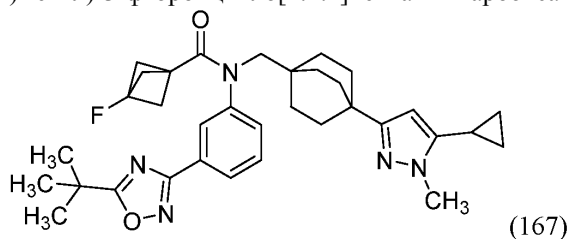
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 163С и соответствующих кислот там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
164		566	104

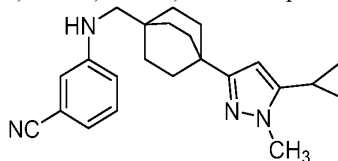
165		572	124
166		570	82
164	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07-8.05 (m, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.56 (t, J = 51.60 Гц, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.77-1.61 (m, 7H), 1.49-1.30 (m, 6H), 0.74-0.71 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H).		
165	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.80-1.57 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.28 (m, 6H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H).		
166	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.78-1.61 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.47-1.31 (m, 8H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H).		

Пример 167.

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

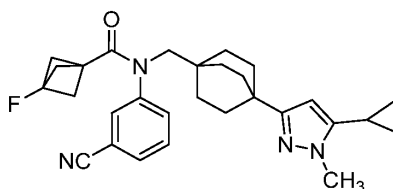


Стадия А. Промежуточное соединение 167А. Получение 3-(((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)бензонитрила



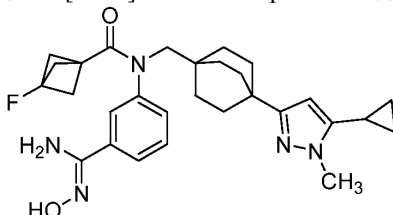
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 124Е там, где это необходимо: (130 мг, 0,361 ммоль, выход 72%) в виде грязно-белого твердого вещества. (ESI) 361 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 167В. Получение N-(3-цианофенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 167А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (95 мг, 0,201 ммоль, выход 56%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 473 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 167С. Получение (Е)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидоил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 167В там, где это необходимо: (100 мг, 0,188 ммоль, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. (ESI) 506 (M+H).

Стадия D. Пример 167. Получение N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 167С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (9,7 мг, 0,017 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.41-1.29 (m, 6H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.60-0.45 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 69; MS (ESI) 572 (M+H).

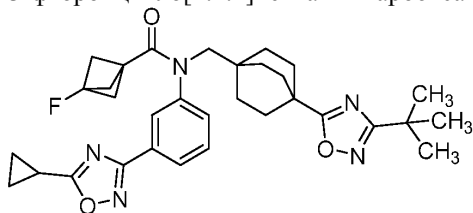
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 167С и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
168		566	111
169		558	98

170		556	74
168	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.06-80.5 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 51.60$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.96-1.81 (m, 6H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H).		
169	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (br. s., 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 6H), 1.48-1.28 (m, 12H), 1.24 (s, 1H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H).		
170	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 8H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.60-0.48 (m, 2H).		

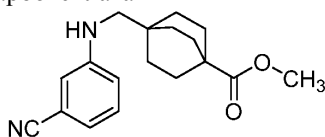
Пример 171.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



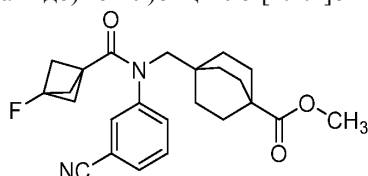
(171)

Стадия А. Промежуточное соединение 171А. Получение метил 4-(((3-цианофенил)-амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



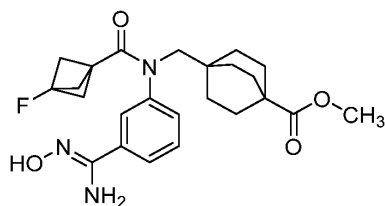
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо: (575 мг, 1,908 ммоль, выход 45%). MS (ESI) 299 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 171В. Получение метил 4-((N-(3-цианофенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



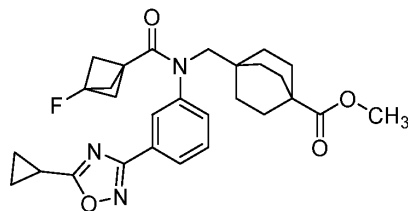
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 171А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (600 мг, 1,432 ммоль, выход 75%). MS (ESI) 411 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 171С. Получение метил (Z)-4-(((3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидоил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



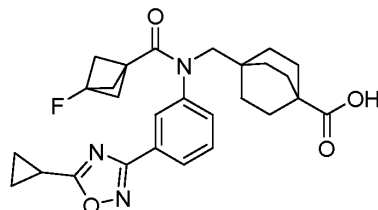
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 171B там, где это необходимо: (470 мг, 1,060 ммоль, выход 95%). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 171D. Получение метил 4-((N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 171C и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (300 мг, 0,583 ммоль, выход 70%). MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 171E. Получение 4-((N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 171D (250 мг, 0,507 ммоль) в смеси THF (5 мл), MeOH (5 мл) и воды (2 мл) добавляли LiOH (36,4 мг, 1,520 ммоль) при комнатной температуре, и затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток восстанавливали в холодной воде. Водный раствор подкисляли 1,5 N водной HCl до тех пор, пока раствор не достигал pH = 2. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,400 ммоль, выход 96%). MS (ESI) 480 (M+H).

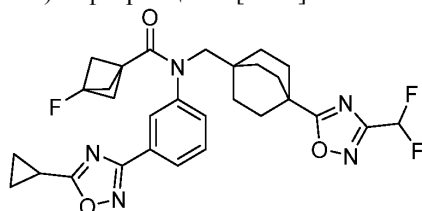
Стадия F. Пример 171. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 171E и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (17,7 мг, 0,031 ммоль, выход 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (td, J=4.1, 2.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.28-1.13 (m, 11H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 37.58 MS (ESI) 560.1 (M+H).

Пример 172.

N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(172)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза проме-

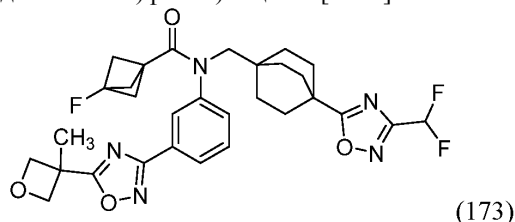


жуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 171Е и (Е)-2,2-дифтор-*N*'-гидроксиацетимида там, где это необходимо: (12,8 мг, 0,023 ммоль, выход 44%).

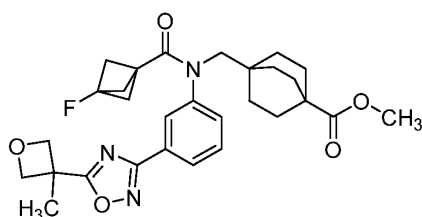
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (td, J=4.5, 1.6 Гц, 1H), 7.88 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 12H), 1.58-1.37 (m, 6H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 153.69 MS (ESI) 554.3 (M+H).

Пример 173.

*N*-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-*N*-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

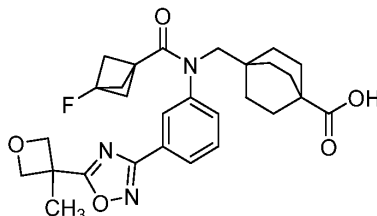


Стадия А. Промежуточное соединение 173А. Получение метил 4-((3-фтор-*N*-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 171С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (100 мг, 0,189 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 524 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 173В. Получение 4-((3-фтор-*N*-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 171Е, путем замены промежуточного соединения 173А там, где это необходимо: (100 мг, 0,192 ммоль, выход 40%). MS (ESI) 510 (M+H).

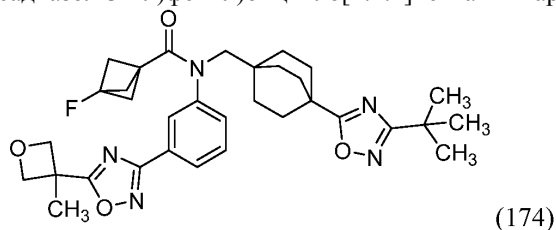
Стадия С. Пример 173. Получение *N*-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-*N*-(3-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 173В и (Е)-2,2-дифтор-*N*'-гидроксиацетимида там, где это необходимо: (11,4 мг, 0,019 ммоль, выход 39%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09-8.02 (m, 1H), 7.96 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 5.00 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.61 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.00-1.75 (m, 15H), 1.56-1.39 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 139; MS (ESI) 584.1 (M+H).

Пример 174.

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

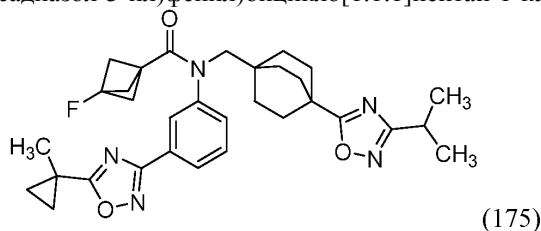


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза Промежуточное соединение 3А путем замены промежуточного соединения 173В и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (18,8 мг, 0,032 ммоль, выход 65%).

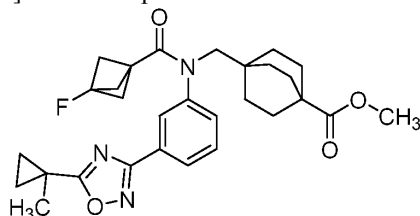
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.11-8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76-7.55 (m, 2H), 5.00 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.61 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 2H), 2.00-1.86 (m, 6H), 1.86-1.70 (m, 9H), 1.56-1.34 (m, 6H), 1.33-1.17 (m, 9H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 40; MS (ESI) 590 (M+H).

Пример 175.

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

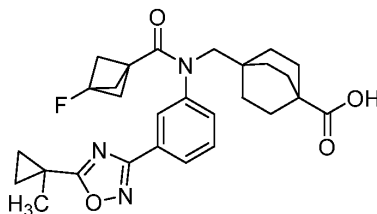


Стадия А. Промежуточное соединение 175А. Получение метил 4-((3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 171С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (260 мг, 0,512 ммоль, выход 87%) в виде смолистого твердого вещества. MS (ESI) 508 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 175В. Получение 4-((3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



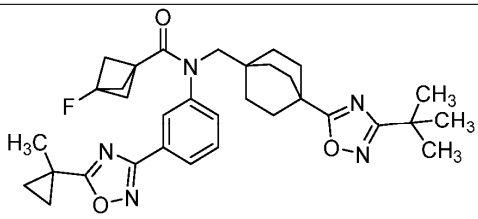
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 175А (260 мг, 0,512 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор NaOH (102 мг, 2,56 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1,5 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 60°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Водный раствор подкисляли 1,5 N водной HCl и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,507 ммоль, выход 99%) в виде коричневатого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия С. Пример 175. Получение 3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 175В и (Z)-N'-гидроксиизобутиримидида там, где это необходимо: (22 мг, 0,039 ммоль, выход 78%).

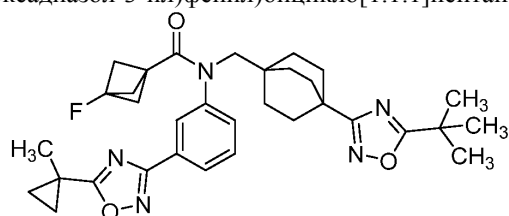
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.99-7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J=6.00 Гц, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 12H), 1.58 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 8H), 1.24-1.16 (m, 8H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 54; MS (ESI) 560 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 175В и соответствующих N'-гидроксиимидамидов там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC50 (нМ)
176		574	24
176	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.00-7.95 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.53-1.31 (m, 8H), 1.31-1.20 (m, 9H), 1.19-1.15 (m, 2H)		

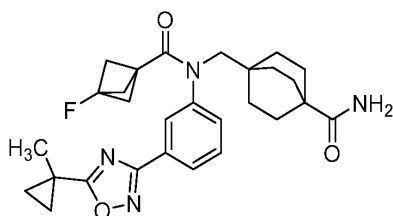
Пример 177.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



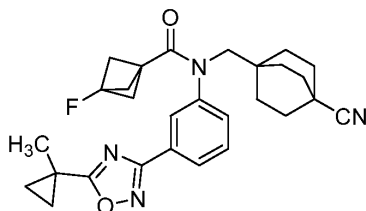
(177)

Стадия А. Промежуточное соединение 177А. Получение 4-((3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



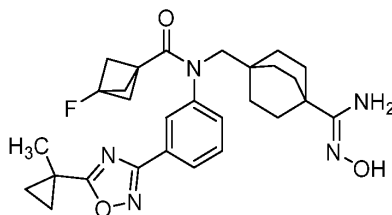
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 175В там, где это необходимо: (250 мг, 0,508 ммоль, выход 100%). MS (ESI) 493 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 175В. Получение N-((4-суапобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В путем замены промежуточного соединения 177А там, где это необходимо: (100 мг, 0,211 ммоль, выход 52%) в виде белого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 475 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 177С. Получение 3-фтор-N-((4-(N'-гидроксикарбаимилоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F путем замены промежуточного соединения 177B там, где это необходимо: (100 мг, 0,197 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 508 (M+H).

Стадия D. Пример 177. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A путем замены промежуточного соединения 177C и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (11,5 мг, 0,020 ммоль, выход 41%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02-7.93 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.46-1.36 (m, 8H), 1.36-1.30 (m, 9H), 1.20-1.12 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 33; MS (ESI) 574 (M+H).

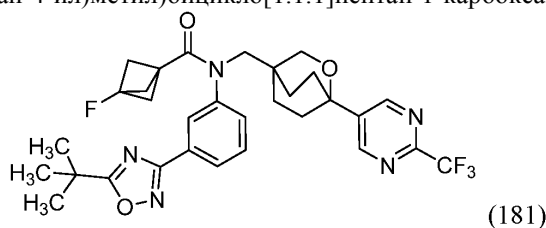
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A путем замены промежуточного соединения 177C и соответствующих кислот там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
178		568	73
179		582	58

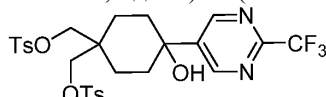
180		588	83
178	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.98 (td, $J = 4.5, 1.6$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 1.0$ Гц, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.53-1.32 (m, 8H), 1.20-1.12 (m, 2H)		
179	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.98 (td, $J = 4.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.71-7.57 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 2.25-2.04 (m, 3H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.64 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.51-1.31 (m, 8H), 1.20-1.12 (m, 2H)		
180	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.98 (td, $J = 4.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.73-7.53 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 4.52 (d, $J = 6.1$ Гц, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.80-1.63 (m, 9H), 1.58 (s, 3H), 1.52-1.31 (m, 8H), 1.21-1.12 (m, 2H)		

Пример 181.

N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

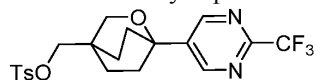


Стадия А. Промежуточное соединение 181А. Получение (4-гидрокси-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)циклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната)



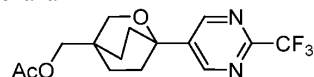
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141А путем замены 5-бром-2-(трифторметил)пиримидина там, где это необходимо: (коричневое смолистое твердое вещество; 2,5 г, 1,139 ммоль, выход 27%). MS (ESI) 614 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 181В. Получение (1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метил-бензолсульфоната



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141В путем замены промежуточного соединения 181А там, где это необходимо: (грязно-белое твердое вещество; 450 мг, 1,017 ммоль, выход 28%). MS (ESI) 443 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 181С. Получение (1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141С путем замены промежуточного соединения 181В там, где это необходимо: (коричневое смолистое твердое вещество; 300 мг, 0,881 ммоль, выход 89%). MS (ESI) 331 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 2H), 3.86 (d,  $J = 11.5$  Гц, 4H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H).

Стадия D. Промежуточное соединение 181D. Получение (1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 181Н и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (6,7 мг, 10,84 мкмоль, выход 39%).

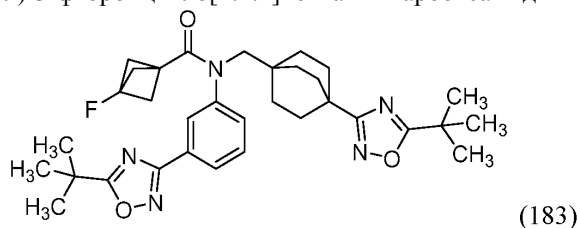
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 2H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 8H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 9H); FXR EC50 (нМ) = 828; MS (ESI) 600 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 181Н и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

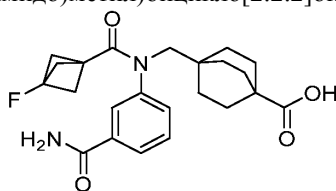
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
182		594	2000
182	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 8.10 (dt, J = 7.0, 1.6 Гц, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.82-7.43 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 8H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).		

Пример 183.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



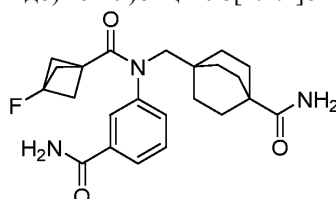
Стадия А. Промежуточное соединение 183А. Получение 4-((N-(3-карбамоилфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К раствору промежуточного соединения 171В (200 мг, 0,487 ммоль) в смеси метанола (2 мл), тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (195 мг, 4,87 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли 1,5 N водным раствором HCl ~pH=2 и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объемные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,369 ммоль, выход 76%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 415 (M+H).

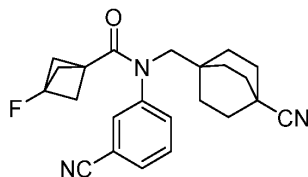
Стадия В. Промежуточное соединение 183В. Получение 4-((N-(3-карбамоилфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза проме-

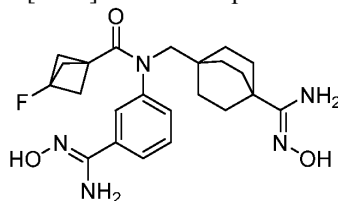
жучного соединения 114А путем замены промежуточного соединения 183А там, где это необходимо: (90 мг, 0,174 ммоль, выход 43%) в виде бледно желтого масла. MS (ESI) 414 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 183С. Получение N-((4-суапобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-цианофенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В путем замены промежуточного соединения 183В там, где это необходимо: (90 мг, 0,227 ммоль, выход 62%). MS (ESI) 378 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 183D. Получение 3-фтор-N-((4-((E)-N'-гидроксикарбамидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-((Z)-N'-гидроксикарбамидоил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F путем замены промежуточного соединения 183С там, где это необходимо: (60 мг, 0,122 ммоль, выход 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 444 (M+H).

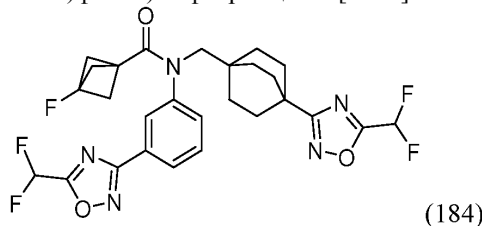
Стадия E. Пример 183. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 183D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (13,5 мг, 0,023 ммоль, выход 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (dd, J=6.2, 2.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.62 (s, 9H), 1.54-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 18; MS (ESI) 576 (M+H).

Пример 184.

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



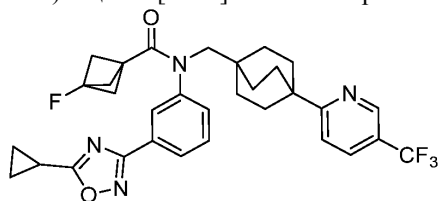
(184)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 183D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (10,83 мг, 0,113 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07-8.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.56 (t, J=52.00 Гц, 1H), 7.40 (t, J=48.00 Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.79-1.75 (m, 6H), 1.46-1.42 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 58; MS (ESI) 564 (M+H).

Пример 185.

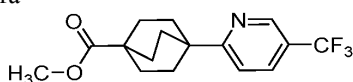
N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(185)

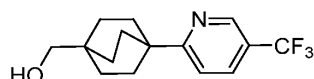


Стадия А. Промежуточное соединение 185А. Получение метил 4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



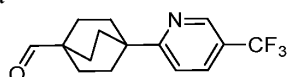
К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (3 г, 14,13 ммоль) и 3-(трифторметил)пиридина (2,495 г, 16,96 ммоль) в DCM (90 мл) и воде (90 мл) добавляли персульфат аммония (3,23 г, 14,13 ммоль), а затем нитрат серебра (0,480 г, 2,83 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и фильтровали через целит. Органический слой отделяли и промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 40 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 6,95 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 314 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 185В. Получение (4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 258А там, где это необходимо: (1,6 г, 5,05 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 286 (M+H).

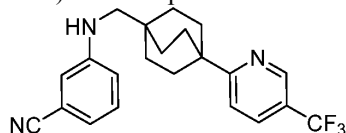
Стадия С. Промежуточное соединение 185С. Получение 4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 185В там, где это необходимо: (1,2 г, 4,24 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 284 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48 (s, 1H), 8.89 (dd, J=2.5, 1.0 Гц, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Гц, 1H), 1.98-1.83 (m, 6H), 1.76-1.65 (m, 6H).

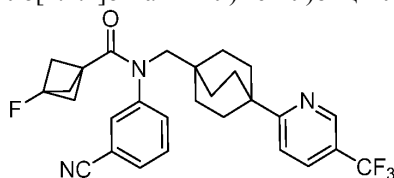
Стадия D. Промежуточное соединение 185D. Получение 3-(((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)бензонитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 185С там, где это необходимо: (180 мг, 0,462 ммоль, выход 66%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 386 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91-8.86 (m, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.22 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.85 (dt, J=7.5, 1.3 Гц, 1H), 6.01 (t, J=5.8 Гц, 1H), 2.87 (d, J=5.5 Гц, 2H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.63-1.56 (m, 6H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 185Е. Получение N-(3-цианопенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

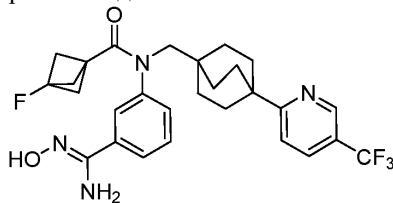


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 185D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (190 мг, 0,378 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 498 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.88 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Гц, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H).

Стадия F. Промежуточное соединение 185F. Получение 3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидоил)фенил)-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-

ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксоамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 185E там, где это необходимо (190 мг, 0,347 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 531 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.65 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 12H), 1.45 (d, J=4.5 Гц, 6H).

Стадия G. Пример 185. Получение N-(3-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксоамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 185F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (15,6 мг, 0,027 ммоль, выход 47%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.98 (ddd, J=5.3, 3.5, 1.5 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.6 Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.85-1.63 (m, 6H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 508; MS (ESI) 581 (M+H).

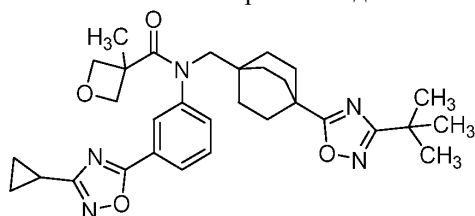
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 185F и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
186		595	625
187		583	605
188		597	304
189		591	691
190		605	281
186	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.53-1.33 (m, 8H), 1.20-1.11 (m, 2H)		

187	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.6, 2.4 Гц, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.55-1.31 (m, 12H)
188	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.92-8.78 (m, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 8.04-7.96(m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.6 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.70 (m, 6H), 1.58-1.36 (m, 15H)
189	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.19-8.03 (m, 2H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.90 (br. s., 6H), 1.86-1.59 (m, 6H), 1.57-1.35 (m, 6H)
190	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.91-8.79 (m, 1H), 8.15-8.02 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.25 (t, $J$ = 19.8 Гц, 3H), 1.90 (br. s., 6H), 1.86-1.59 (m, 6H), 1.55-1.34 (m, 6H)

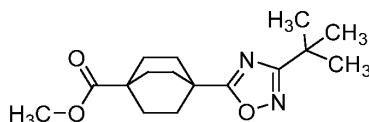
Пример 191.

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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид



(191)

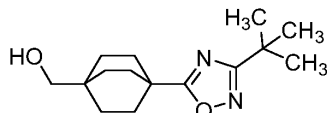
Стадия А. Промежуточное соединение 191А. Получение метил 4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (2,2 г, 7,52 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 293 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.61 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.87-1.79 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

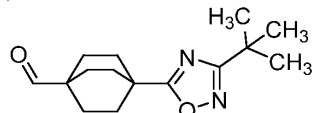
Стадия В. Промежуточное соединение 191В. Получение (4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 191А там, где это необходимо: (1,5 г, 5,62 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 265 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.43 (t,  $J$ =5.5 Гц, 1H), 3.09 (d,  $J$ =5.5 Гц, 2H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

Стадия С. Промежуточное соединение 191С. Получение 4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида

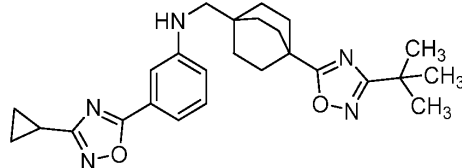


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 191В там, где это необходимо:

(1,1 г, 3,44 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 263 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

Стадия D. Промежуточное соединение 191D. 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 соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8A и промежуточного соединения 191C там, где это необходимо: (3 г, 6,70 ммоль, выход 70%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 448 (M+H).

Стадия E. Пример 191. 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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 191D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (8 мг, 0,014 ммоль, выход 22%).

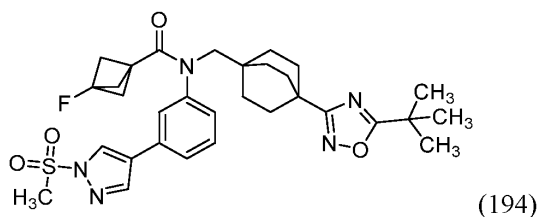
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (t, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (dd, J=9.0, 1.2 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.67 (t, J=7.9 Гц, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.74-3.44 (m, 4H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 6H), 1.32-1.16 (m, 9H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.06-0.97 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 824; MS (ESI) 546 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 191D и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

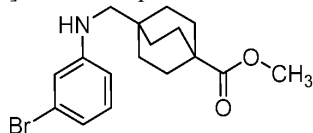
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
192		560	449
193		627	4871
192	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.98 (t, J = 18.40 Гц, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.25 (s, 9H), 1.13-1.11 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H).		
193	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.14-7.90 (m, 2H), 7.79-7.60 (m, 2H), 4.55-		
	4.39 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 6H), 1.54-1.30 (m, 6H), 1.30-1.17 (m, 9H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 2H)		

Пример 194.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

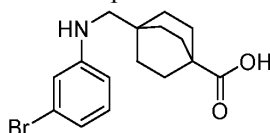


Стадия А. Промежуточное соединение 194А. Получение метил 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



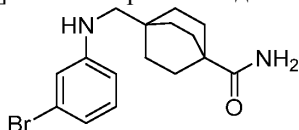
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо: (2,0 г, 5,68 ммоль, выход 81%) в виде коричневого воска, MS (ESI) 352 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 194В. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



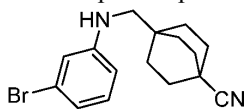
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 175В, путем замены промежуточного соединения 194А там, где это необходимо: (1,9 г, 5,62 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 338 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 194С. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



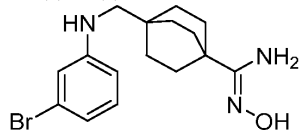
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 184А, путем замены промежуточного соединения 194В там, где это необходимо: (2,0 г, 5,93 ммоль, выход 100%). MS (ESI) 338 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 194D. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194С (2,0 г, 5,93 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли имидазол (1,009 г, 14,83 ммоль) и охлаждали до 0-5°C. К охлажденному раствору по каплям добавляли POCl<sub>3</sub> (0,608 мл, 6,52 ммоль) и оставляли для постепенного нагревания до комнатной температуры в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические слои промывали 1,5 N водным раствором HCl (4×50 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 40 г, силикагель, 0-60% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 3,13 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 336(M+18) (Аддукт NH<sub>3</sub>).

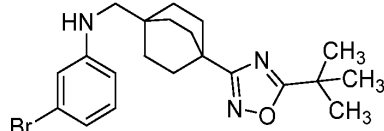
Стадия E. Промежуточное соединение 194E. Получение (Z)-4-(((3-бромфенил)амино)метил)-N'-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 194D там, где это необходимо: (1,0 г, 2,84 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 352 (M+H).

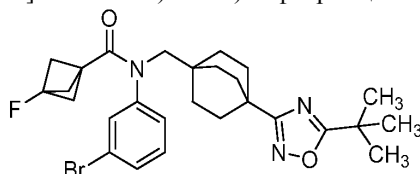
Стадия F. Промежуточное соединение 194F. Получение 3-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 194Е и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (900 мг, 2,151 ммоль, выход 95%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 420 (M+2).

Стадия G. Промежуточное соединение 194G. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



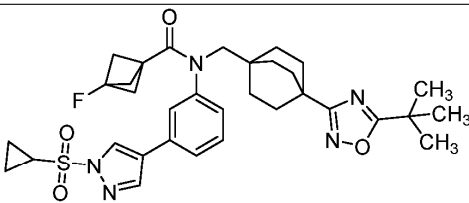
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 194F и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (300 мг, 0,566 ммоль, выход 49%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 530 (M+H).

Стадия H. Пример 194. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 194G и 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола там, где это необходимо: (4,8 мг, 8,06 мкмоль, выход 17%).

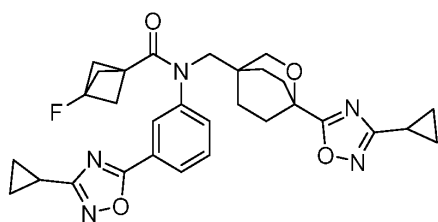
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.49 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.72-3.45 (m, 5H), 1.87 (br. s., 6H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 16; MS (ESI) 596 (M+H).

Следующее соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 194G и соответствующего гетероарилбороната там, где это необходимо:

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
195		622	20
195	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.98 (s, 1H), 8.62-8.54 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 1.87 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 1.79-1.58 (m, 6H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 11H), 1.26-1.20 (m, 2H).		

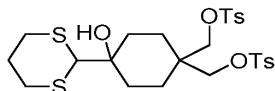
Пример 196.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



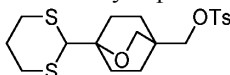
(196)

Стадия А. Промежуточное соединение 196А. Получение (4-(1,3-дитиан-2-ил)-4-гидроксициклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната)



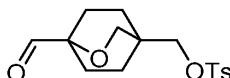
К перемешиваемому раствору 1,3-дитиана (4,33 г, 36,0 ммоль) в THF (60 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий (15,60 мл, 39,0 ммоль) и оставляли нагреваться до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , а затем добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната) (7,0 г, 15,00 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), а затем насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 220 г, силикагель, 0-60% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 9,37 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 604 (M+18) (Аддукт  $\text{NH}_3$ ).

Стадия В. Промежуточное соединение 196В. Получение (1-(1,3-дитиан-2-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



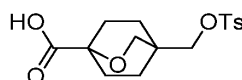
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141В, путем замены промежуточного соединения 196А там, где это необходимо: (2,5 г, 6,0 ммоль, 71%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 432 (M+18) (Аддукт  $\text{NH}_3$ ).

Стадия С. Промежуточное соединение 196С. Получение (1-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196В (2,3 г, 5,55 ммоль) в DCM (90 мл) добавляли раствор *N*-хлорсукцинимид (2,59 г, 19,42 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой ( $2 \times 50$  мл), а затем насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3 г, неочищенное) в виде белого воска. MS (ESI) 325 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 196D. Получение 4-((тосилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

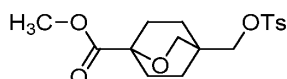


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196С (2,0 г, 6,17 ммоль) в трет-бутаноле (60 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (1,297 г, 18,50 ммоль) с последующим хлоритом натрия (2,79 г, 30,8 ммоль) и затем добавляли раствор моногидрата дигидрофосфата натрия (8,51 г, 61,7 ммоль) в воде (20 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный раствор подкисляли 1,5 N водной  $\text{HCl}$  и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 4,41 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 341 (M+H).

Поскольку полученное таким образом промежуточное соединение 196D не было чистым, его подвергали этерификации на стадии E и очистке. Промежуточное соединение 196E затем подвергали гидролизу на стадии F с получением чистого кислотного промежуточного соединения 196F, как описано ниже.

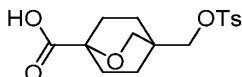
Стадия E. Промежуточное соединение 196E. Получение метил 4-((тосилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата





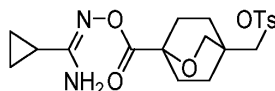
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196D (2,5 г, 7,34 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (2,030 г, 14,69 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. К полученному раствору добавляли метилиодид (0,918 мл, 14,69 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (2×50 мл), а затем насыщенным солевым раствором (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 24 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 3,95 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 372 (M+18) Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия F. Промежуточное соединение 196F. Получение 4-((тосилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



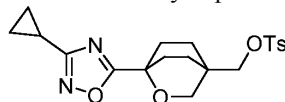
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196E (1 г, 2,82 ммоль) в смеси THF (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,226 г, 5,64 ммоль) в воде (1 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (40 мл). Водный раствор подкисляли 1,5 N водной HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,64 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 358 (M+18) Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия G. Промежуточное соединение 196G. Получение (Z)-(1-(((амино(циклопропил)метил)амино)окси)карбонил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



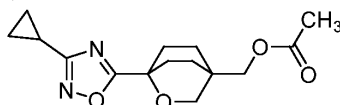
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196F (800 мг, 2,350 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли TEA (1,310 мл, 9,40 ммоль), (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид (706 мг, 7,05 ммоль), BOP (1143 мг, 2,59 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (2×5 мл), а затем солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, неочищенное), которое использовали как таковое для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 423 (M+1).

Стадия H. Промежуточное соединение 196H. Получение (1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



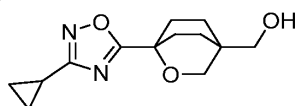
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 196G (1,0 г, 2,367 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли раствор 1M TBAF в THF (14,20 мл, 14,20 ммоль) в следующие моменты времени: каждые 2 экв. в момент времени при 0, 4 ч и 8 ч. После перемешивания в течение дополнительных 8 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический раствор промывали водой (20 мл), а затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 12 г, силикагель, 0-60% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,483 ммоль, выход 63%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 405 (M+1).

Стадия I. Промежуточное соединение 196I. Получение (1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



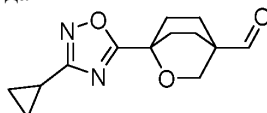
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141C, путем замены промежуточного соединения 196H там, где это необходимо: (420 мг, 1,437 ммоль, выход 89%) в виде коричневого масла. MS (ESI) 293 (M+1).

Стадия J. Промежуточное соединение 196J. Получение (1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



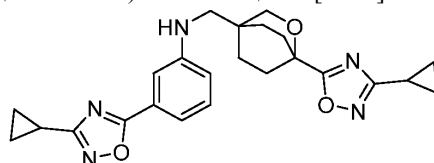
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141D, путем замены промежуточного соединения 196I там, где это необходимо: (280 мг, 1,119 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 251 (M+1).

Стадия K. Промежуточное соединение 196K. Получение 1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3C, путем замены промежуточного соединения 196J там, где это необходимо: (200 мг, 0,806 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 249.2(M+1), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H).

Стадия L. Промежуточное соединение 196L. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 8A и промежуточного соединения 196K там, где это необходимо: (24 мг, 0,053 ммоль, выход 65%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 434 (M+H).

Стадия M. Пример 196. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 196L и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (14,9 мг, 0,027 ммоль, выход 47%).

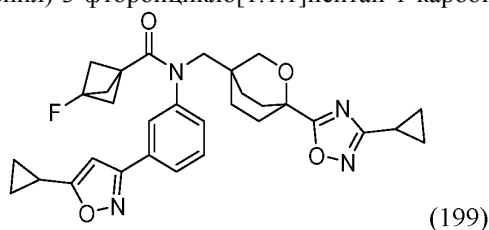
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17-7.96 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.65 (br. s., 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 2.02-1.76 (m, 8H), 1.65 (d, J=9.8 Гц, 2H), 1.57 (d, J=13 Гц, 2H), 1.14 (dd, J=8.2, 2.6 Гц, 2H), 1.08-0.90 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 205; MS (ESI) 546 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 196L и соответствующих кислот там, где это необходимо:

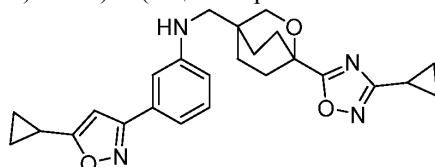
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
197		552	965
198		566	909
197	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.80-3.55 (m, 4H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 4H), 0.93-0.78 (m, 2H).		
198	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10-7.95 (m, 2H), 7.82-7.55 (m, 2H), 6.2-5.7(m, 1H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.05 (dq, J = 16.9, 8.5 Гц, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.54 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-0.94 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 2H). (1H is buried under solvent peak)		

Пример 199.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 199А. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 57С и промежуточного соединения 196К там, где это необходимо: (20 мг, 0,046 ммоль, выход 46%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 433 (M+1).

Стадия В. Пример 199. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соедине-

ния по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 199А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (10,9 мг, 0,019 ммоль, выход 41%).

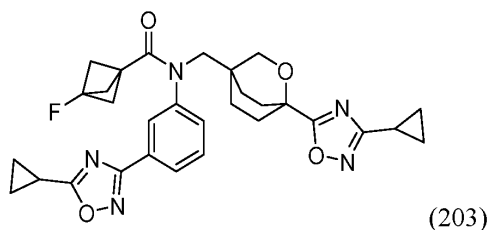
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-7.76 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.75-3.53 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 3H), 2.00-1.77 (m, 8H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 281; MS (ESI) 545 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 199А и соответствующей кислоты там, где это необходимо:

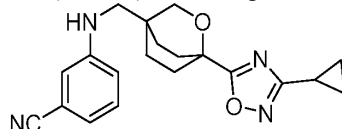
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
200		551	526
201		565	384
202		565	299
200	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.88-7.78 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 6.6$ Гц, 4H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 5.9$ Гц, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H)		
201	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.89-7.70 (m, 2H), 7.64-7.40 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 2.34-		
	2.27 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.65 (t, $J = 10.0$ Гц, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H), (1H is buried under DMSO peak).		
202	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.97-7.75 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 4.4$ Гц, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.94 (t, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 5H), 1.99-1.76 (m, 4H), 1.66 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H)		

Пример 203.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабicyclo[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

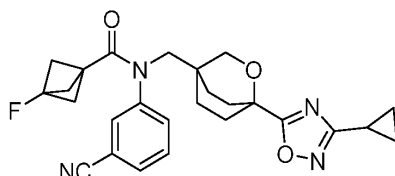


Стадия А. Промежуточное соединение 203А. Получение 3-(((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)амино)бензонитрила



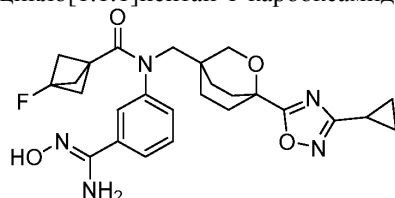
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-аминобензонитрила и промежуточного соединения 196К там, где это необходимо: (30 мг, 0,086 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 351 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 203В. Получение N-(3-цианофенил)-N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 203А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (30 мг, 0,065 ммоль, выход 76%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 463 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 203С. Получение (Z)-N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(N'-гидроксикарбамидоил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 203В там, где это необходимо: (40 мг, 0,081 ммоль, выход 93%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 496 (M+H).

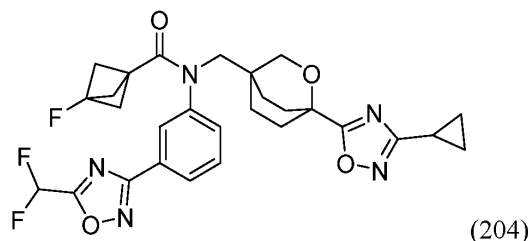
Стадия D. Пример 203. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А путем замены промежуточного соединения 203С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (3,8 мг, 6,96 мкмоль, выход 17%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03-7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H), 2.0-1.88 (m, 6H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.38-1.2 (m, 4H), 1.09-0.99 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 74; MS (ESI) 546 (M+H).

Пример 204.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамид



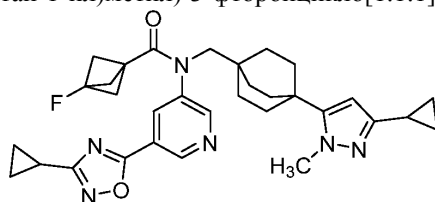
(204)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 203С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (9,3 мг, 0,017 ммоль, выход 42%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14-8.05 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.79-7.44 (m, 3H), 3.65 (d, J=10.0 Гц, 4H), 2.18-2.03 (m, 3H), 2.03-1.76 (m, 8H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 371; MS (ESI) 556 (M+H).

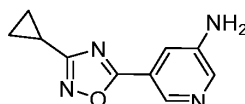
Пример 205.

N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



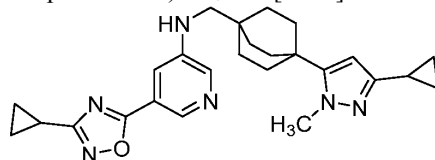
(205)

Стадия А. Промежуточное соединение 205А. Получение 5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены 5-аминоникотиновой кислоты (цис)-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)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамид и (Z)-N'-гидроксициклопропан-карбоксамид там, где это необходимо: (700 мг, 3,46 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 203 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 205В. Получение 5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-3-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 205А и промежуточного соединения 126В там, где это необходимо: (20 мг, 0,045 ммоль, выход 30%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 445 (M+H).

Стадия С. Пример 205. Получение N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

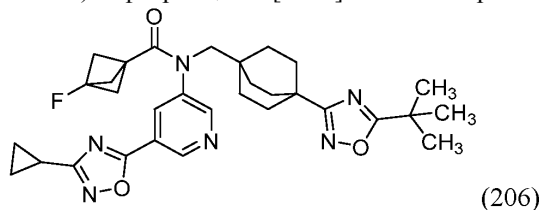
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 205В (20 мг, 0,045 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 2-диметиламинопиридин (16,49 мг, 0,135 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (8,78 мг, 0,067 ммоль). После охлаждения реакционной смеси до 0°C добавляли POCl<sub>3</sub> (8,39 мкл, 0,090 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (2 мл) и экстрагировали DCM (5 мл). Органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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 мМ-ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-75% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли

и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 8,11 мкмоль, выход 18%).

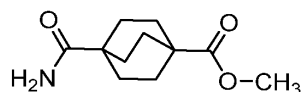
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.18 (d,  $J=1.7$  Гц, 1H), 8.95 (d,  $J=2.4$  Гц, 1H), 8.50 (t,  $J=2.3$  Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.72 (s, 5H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.76-1.64 (m, 7H), 1.54-1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.80-0.69 (m, 2H), 0.59-0.45 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 218; MS (ESI) 557 (M+H).

Пример 206.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

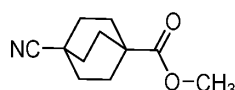


Стадия А. Промежуточное соединение 206А. Получение метил 4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



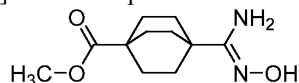
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (9,0 г, 42,6 ммоль, выход 90%). MS (ESI) 212 (M+1).

Стадия В. Промежуточное соединение 206В. Получение метил 4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



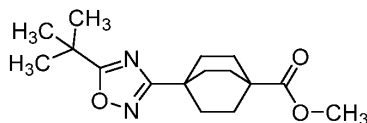
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В, путем замены промежуточного соединения 206А там, где это необходимо: (4,3 г, 22,25 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 211 (M+18) Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия С. Промежуточное соединение 206С. Получение метил 4-(N'-гидроксикарбамидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



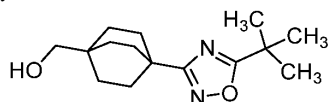
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 206В там, где это необходимо: (530 мг, 2,342 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 227 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 206D. Получение метил 4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



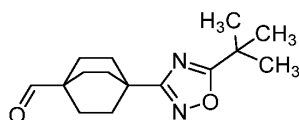
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 206С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (650 мг, 2,223 ммоль, выход 95%). MS (ESI) 293 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 280E. Получение (4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 206D там, где это необходимо: (500 мг, 1,891 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 265 (M+H).

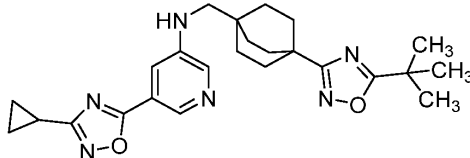
Стадия F. Промежуточное соединение 206F. Получение 4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 206Е там, где это необходимо: (390 мг, 1,487 ммоль, выход 82%) в виде бледно желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.45 (s, 1H), 1.88-1.84 (m, 6H), 1.70-1.66 (m, 6H), 1.35 (s, 9H),

Стадия G. Промежуточное соединение 206G. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 205А и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (20 мг, 0,045 ммоль, выход 27%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 449 (M+H).

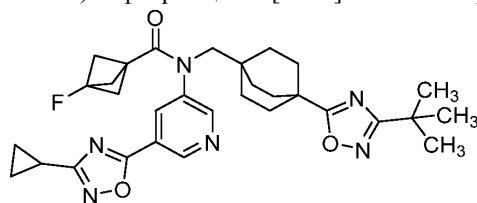
Стадия H. Пример 206. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 205, путем замены промежуточного соединения 206G и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (5,2 мг, 9,27 мкмоль, выход 21%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.96 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J=2.0 Гц, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 9H), 1.15 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 49; MS (ESI) 561.3 (M+H).

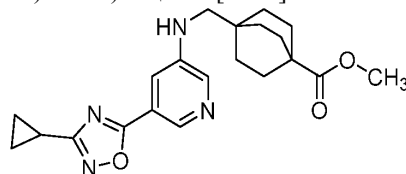
Пример 207.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



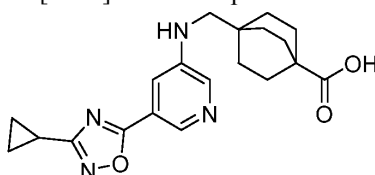
(207)

Стадия A. Промежуточное соединение 207А. Получение метил 4-(((5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 205А и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо: (250 мг, 0,654 ммоль, выход 44%). MS (ESI) 383 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 207В. Получение 4-(((5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты

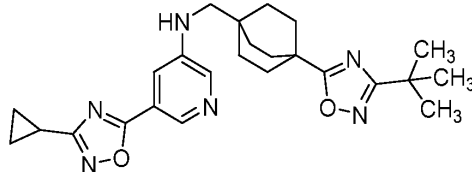


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 175В, путем замены промежуточного соединения 207А там, где это необходимо: (50 мг, 0,115 ммоль, выход 67%). MS (ESI) 369 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 207С. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-



ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 207В и промежуточного соединения 88F там, где это необходимо: (20 мг, 0,045 ммоль, выход 55%). MS (ESI) 449 (M+H).

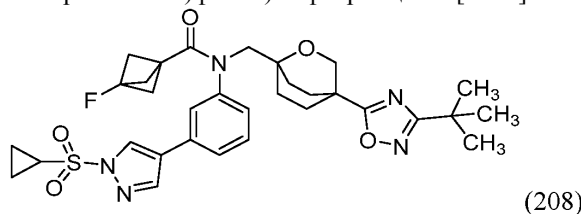
Стадия D. Пример 207. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 207С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1 мг, 1,784 мкмоль, выход 3%).

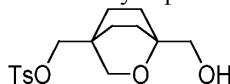
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.96 (d, J=2.7 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 3.3- 3.18 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.84-1.77 (m, 6H), 1.45 (br. s., 6H), 1.26 (s, 9H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.03 (br. s., 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 571; MS (ESI) 561 (M+H).

Пример 208.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

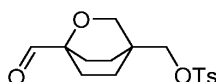


Стадия А. Промежуточное соединение 208А. Получение (1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



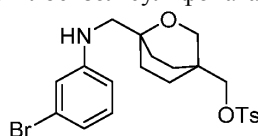
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88А, путем замены промежуточного соединения 196F там, где это необходимо: (900 мг, 2,76 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 344 (M+18) Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия В. Промежуточное соединение 208В. Получение (1-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (0,402 мл, 4,60 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C по каплям в течение 5 минут добавляли DMSO (0,326 мл, 4,60 ммоль) в DCM (1,7 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 15 мин раствор промежуточного соединения 208А (600,0 мг, 1,838 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. К указанной выше реакционной смеси добавляли по каплям в течение 5 мин ТЕА (1,794 мл, 12,87 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 5 мин при -78°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (CombiFlash, 24 г, силикагель, 0-90% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 1,326 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 342 (M+18) аддукт NH<sub>3</sub>.

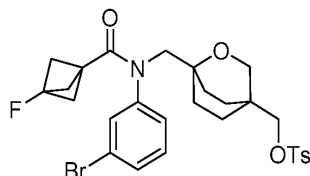
Стадия С. Промежуточное соединение 208С. Получение (1-(((3-бромфенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензол-сульфоната



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза проме-

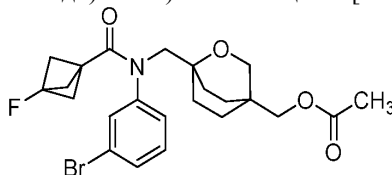
жуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 208B там, где это необходимо: (440 мг, 0,916 ммоль, выход 79%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 480 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 208D. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



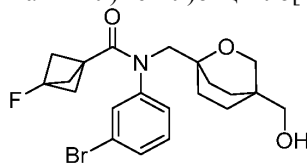
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 208C и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (330 мг, 0,557 ммоль, выход 61%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 592 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 208E. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



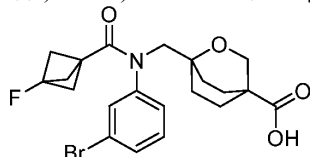
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141C, путем замены промежуточного соединения 208D там, где это необходимо: (230 мг, 0,479 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 480 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 208F. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



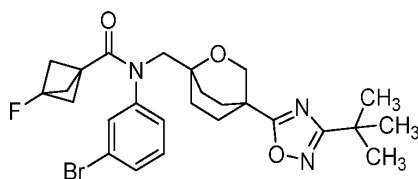
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141D, путем замены промежуточного соединения 208E там, где это необходимо: (180 мг, 0,411 ммоль, выход 86%). MS (ESI) 438 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 208G. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 208F (160 мг, 0,365 ммоль) в ацетоне (2 мл) при 0°C добавляли триоксид хрома (0,365 мл, 0,730 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Реакционную смесь гасили изопропанолом (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,354 ммоль, выход 97%). MS (ESI) 452 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 208H. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 208G и (Z)-N'-гидроксипивалимида там, где это необходимо: (130 мг, 0,244 ммоль, выход 69%) в виде коричневого

воска. MS (ESI) 532 (M+H).

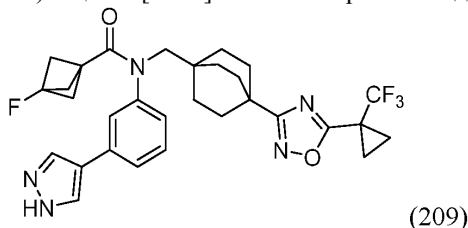
Стадия I. Пример 208. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 208H и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (4,5 мг, 7,05 мкмоль, выход 15%).

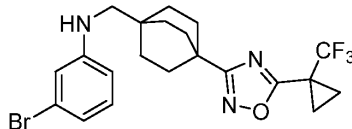
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.72 (d, J=17.4 Гц, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.03 (br. s., 4H), 1.87 (br. s., 8H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 11H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 618; MS (ESI) 624 (M+H).

Пример 209.

N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

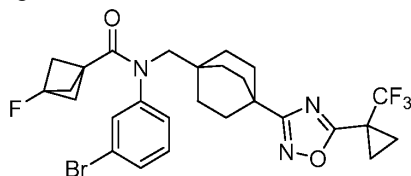


Стадия A. Промежуточное соединение 209A. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 194E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (450 мг, 0,957 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 470 (M+H).

Стадия B. Промежуточное соединение 209B. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 209A и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (400 мг, 0,687 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 582 (M+H).

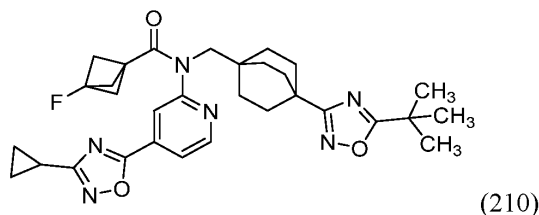
Стадия C. Пример 209. Получение N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 209B и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (7,9 мг, 0,0138 ммоль, выход 26%).

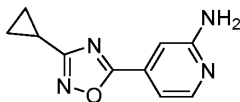
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H), 1.87 (br. s., 6H), 1.80-1.57 (m, 10H), 1.55-1.35 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 152; MS (ESI) 570 (M+H).

Пример 210.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(3-циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



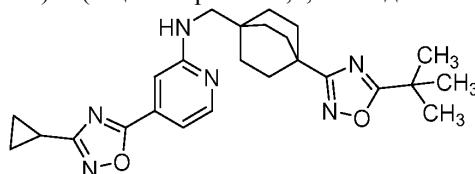
Стадия А. Промежуточное соединение 210А. Получение 4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены 2-аминоизоникотиновой кислоты и N'-гидроксициклопропанкарбосимида там, где это необходимо: (200 мг, 0,920 ммоль, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 203 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (dd, J=5.0, 1.5 Гц, 1H), 6.42 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 210В. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 210А и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (30 мг, 0,067 ммоль, выход 35%) в виде коричневого твердого вещества.

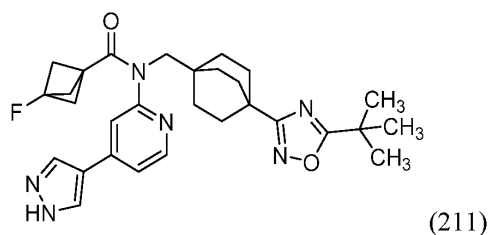
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (dd, J=5.3, 1.3 Гц, 2H), 4.38 (t, J=5.3 Гц, 2H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.14-1.12 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H). MS (ESI) 449 (M+H).

Стадия С. Пример 210. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

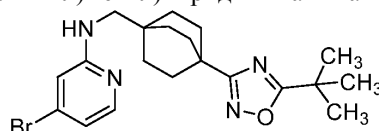
К перемешиваемому раствору 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (17,40 мг, 0,134 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли промежуточное соединение 210В (30 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4-метилморфолин (0,038 мл, 0,334 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (0,016 мл, 0,167 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), и органический раствор промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (25 мл), 10% водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), а затем соевым раствором (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 2-минутное удерживание при 25% В, 25-70% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (6,2 мг, 0,011 ммоль, выход 17%). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 48; MS (ESI) 561 (M+H).

Пример 211.

N-(4-(1H-пирозол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

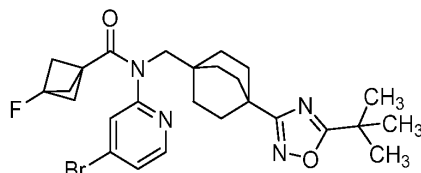


Стадия А. Промежуточное соединение 211А. Получение 4-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены 4-бромпиридин-2-амина и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (250 мг, 0,596 ммоль, выход 41%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 211В. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 210, путем замены промежуточного соединения 211А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (130 мг, 0,245 ммоль, 57 % выход) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) 531 (M+H).

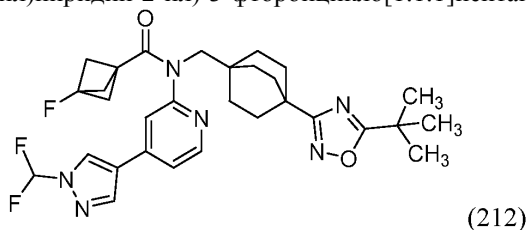
Стадия С. Пример 211. Получение N-(4-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 211В и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (2,9 мг, 0,006 ммоль, выход 10%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.25 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J=5.3, 1.6 Гц, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.91 (d, J=2.7 Гц, 6H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 17; MS (ESI) 519 (M+H).

Пример 212.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

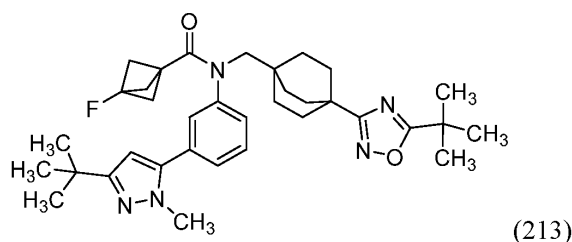


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 211В и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (22,9 мг, 0,0402 ммоль, выход 71%).

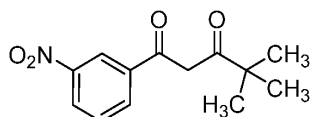
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.63-8.46 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.84-7.67 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.91 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.80-1.54 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.36-1.16 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 11; MS (ESI) 569 (M+H).

Пример 213.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

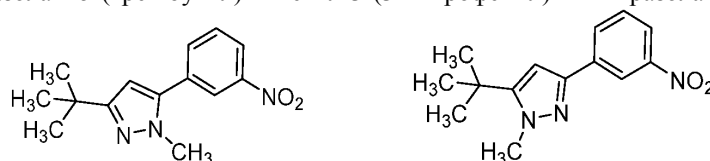


Стадия А. Промежуточное соединение 213А. Получение 4,4-диметил-1-(3-нитрофенил)пентан-1,3-диона



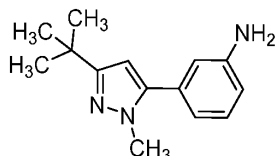
К перемешиваемому раствору 1 М LiHMDS в THF (140 мл, 140 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 3,3-диметилбутан-2-он (7,0 г, 69,9 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин. К полученному раствору по каплям в течение 20 минут добавляли раствор 3-нитробензоилхлорида (12,35 г, 66,6 ммоль) в THF (20 мл) и перемешивали в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 40 г, силикагель, 0-30% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 32,1 ммоль, выход 48%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 252 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 213В1 и 213В2. Получение 3-(трет-бутил)-1-метил-5-(3-нитрофенил)-1Н-пиразола и 5-(трет-бутил)-1-метил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразола



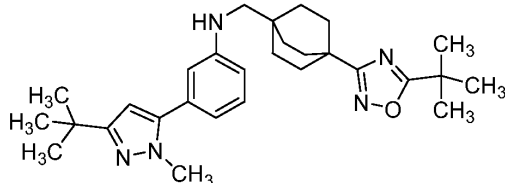
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 213А (3,0 г, 12,04 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли сульфат метилгидразина (3,47 г, 24,07 ммоль) и нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 40 г, силикагель, 0-50% EtOAc/PE) с получением смеси изомеров. Региоизомеры разделяли препаративной HPLC с получением промежуточного соединения 294В1 (900 мг, 3,47 ммоль, выход 29%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29-8.24 (m, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.77 (t,  $J=8.00$  Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); MS (ESI) 260 (M+H) в виде желтого твердого вещества, и промежуточного соединения 294В2 (800 мг, 3,09 ммоль, выход 26%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54-8.53 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.66 (t,  $J=8.00$  Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI) 260 (M+H) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. Промежуточное соединение 213С. Получение 3-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 213В1 (700 мг, 2,70 ммоль) в смеси этанола (8 мл) и THF (4 мл) добавляли цинк (2,65 г, 40,5 ммоль), а затем раствор хлорида аммония (2,167 г, 40,5 ммоль) в воде (2 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл), и объединенные органические слои промывали водой (20 мл), а затем насыщенным солевым раствором (20 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Combiflash, 12 г, силикагель, 0-80% EtOAc/PE) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 1,090 ммоль, выход 40%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 213D. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 213C и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (60 мг, 0,126 ммоль, выход 72%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 476 (M+H).

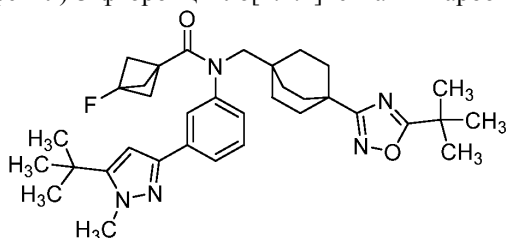
Стадия E. Пример 213. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 213D и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (14,2 мг, 0,024 ммоль, выход 19%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63-7.49 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.43 (d, J=13.2 Гц, 1H), 1.92 (br. s., 3H), 1.84 (br. s., 3H), 1.74 (t, J=7.9 Гц, 6H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.36-1.30 (m, 9H), 1.30-1.20 (m, 9H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 198; MS (ESI) 588 (M+H).

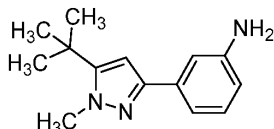
Пример 214.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



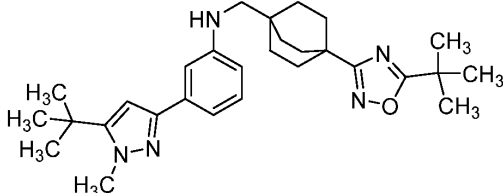
(214)

Стадия A. Промежуточное соединение 214A. Получение 3-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 213C, путем замены промежуточного соединения 213B2 там, где это необходимо: (240 мг, 1,047 ммоль, выход 45%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия B. Промежуточное соединение 214B. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 214A и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (50 мг, 0,105 ммоль, выход 60%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 476 (M+H).

Стадия C. Пример 214. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

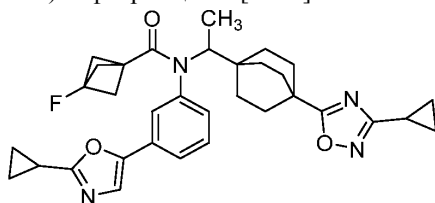
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 214B и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (26 мг, 0,044 ммоль, выход 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.71 (t, J=1.7 Гц, 1H), 7.45 (t, J=7.8 Гц, 1H),

7.32-7.24 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 1.87 (d, J=2.2 Гц, 6H), 1.78-1.67 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (s, 9H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 89; MS (ESI) 588 (M+H).

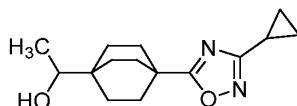
Примеры 215 и 216.

N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



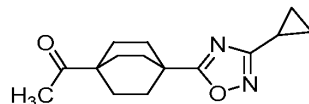
(215-216)

Стадия А. Промежуточное соединение 215А. 1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-ол



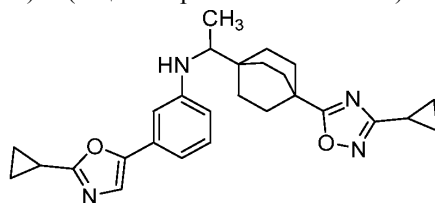
Раствор промежуточного соединения 4С (1,5 г, 6,09 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) охлаждали до -78°C и добавляли 3 М метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3,04 мл, 9,13 ммоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г, градиент 0-50% EtOAc в РЕ в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 4,53 ммоль, выход 74%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.29 (d, J=6.80 Гц, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 6H), 1.35-1.58 (m, 6H), 1.05-1.10 (m, 2H), 0.94 (d, J=8.40 Гц, 3H), 0.86-0.90 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 215В. 1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-он



К раствору промежуточного соединения 215А (1,2 г, 4,57 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4,85 г, 11,43 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 10%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, а затем рассолом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении; неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (Combiflash, колонка с силикагелем 12 г), используя 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюентов. Фракции, содержащие соединение, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 3,65 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.51 (s, 3H), 2.50-2.51 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 6H), 1.71-1.76 (m, 6H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 215С. Получение N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20В (0,25 г, 0,960 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 215В (0,192 г, 0,960 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли триэтилсилан (0,307 мл, 1,921 ммоль), а затем хлорид индия(III) (0,021 г, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и раствор EtOAc промывали водой (10 мл), а затем рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г, градиент 0-40% EtOAc в РЕ в



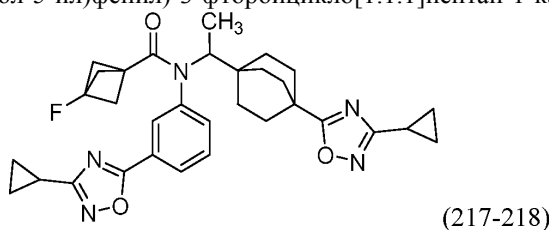
качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,534 ммоль, выход 56%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 445 (M+H).

Стадия D. Примеры 215 и 216. Получение N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(2-циклопропил-оксазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

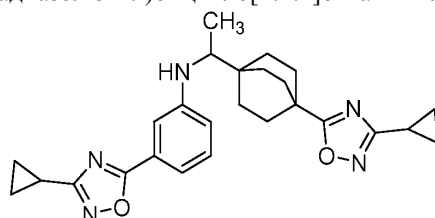
К раствору промежуточного соединения 215C (100 мг, 0,225 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли свежеприготовленный раствор 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (234 мг, 1,575 ммоль) в пиридине (1 мл). К указанной выше смеси добавляли DMAP (27,5 мг, 0,225 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г, градиент 0-40% EtOAc в PE в качестве элюента) с получением желаемого продукта в виде рацемата, который подвергали хиральной SFC с получением индивидуальных энантиомеров. Колонка: Lux Cellulose-4 (250×4,6) 5,0 мкм; изократический режим, соразворитель: 0,2% NH<sub>4</sub>OH в MeOH+CAN (1:1); процентное содержание соразворителя: 20%, температура колонки: 30°C; избыточное давление: 100 бар; общий расход: 4 г/мин. Пример 215-Энантиомер 1 (24 мг, 0,041 ммоль, выход 18%): RT = 5,5 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.70-7.72 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.00 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 12H), 1.55 (s, 6H), 1.01-1.07 (m, 9H), 0.84-0.86 (m, 2H), FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 269; MS (ESI) 557 (M+H). Пример 216-Энантиомер 2 (34 мг, 0,058 ммоль, выход 26%): RT=7,5 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.70-7.72 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.00 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 12H), 1.55 (s, 6H), 1.01-1.07 (m, 9H), 0.84-0.86 (m, 2H), FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 511; MS (ESI) 557 (M+H).

Примеры 217 и 218.

N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 217А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 215С, путем замены промежуточного соединения 215В и промежуточного соединения 8А там, где это необходимо: (0,26 г, 0,584 ммоль, выход 61%) в виде бледно желтого масла. MS (ESI) 446.4 (M+H).

Стадия В. Примеры 217 и 218. Получение N-(1-(4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 215, путем замены промежуточного соединения 217А и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида там, где это необходимо: Рацемат очищали хиральной SFC с получением индивидуальных энантиомеров. Колонка: Lux Cellulose-4 (250×4,6) 5,0 мкм; изократический режим, соразворитель: 0,2%NH<sub>4</sub>OH в MeOH+CAN (1:1); процентное содержание соразворителя: 20%, температура колонки: 30°C; избыточное давление: 100 бар; общий расход: 4 г/мин.

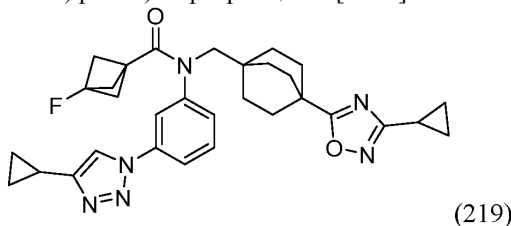
Пример 217: Энантиомер 1 (21,6 мг, 0,037 ммоль, выход 17%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.12-8.14 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 4.78 (br. s., 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 12H), 1.53 (br. s., 6H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.01-1.12 (m, 7H), 0.84-0.86 (m, 2H), FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1435; MS (ESI) 558 (M+H).

Пример 218: Энантиомер 2 (16,8 мг, 0,028 ммоль, выход 12,35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.12-8.14 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 4.78 (br. s., 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.05-2.09 (m,

1H), 1.74-1.83 (m, 12H), 1.53 (br. s., 6H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.01-1.12 (m, 7H), 0.84-0.86 (m, 2H), FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1116; MS (ESI) 558 (M+H).

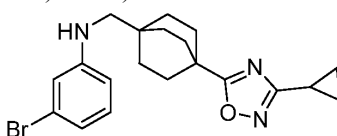
Пример 219.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



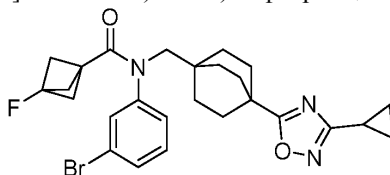
(219)

Стадия А. Промежуточное соединение 219А. Получение 3-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



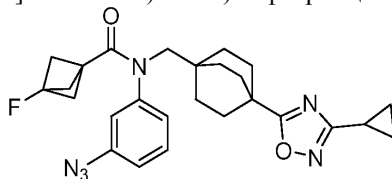
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо: (700 мг, 1,740 ммоль, выход 86%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 402.2 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.02-6.92 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 2.79 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 219В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 219А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (320 мг, 0,603 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 514.0 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86 (br. s., 6H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.40 (br. s., 6H), 1.01 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 219С. Получение N-(3-азидофенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 219В (100 мг, 0,194 ммоль) в DMF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли азид натрия (63,2 мг, 0,972 ммоль), аскорбат натрия (7,70 мг, 0,039 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (11,06 мг, 0,078 ммоль) и йодид меди(I) (7,40 мг, 0,039 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 60°C реакционную смесь выливали в двухфазную смесь воды (10 мл) и EtOAc (25 мл), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл), и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,052 ммоль, выход 27%). MS (ESI) 477 (M+H).

Стадия D. Пример 219. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

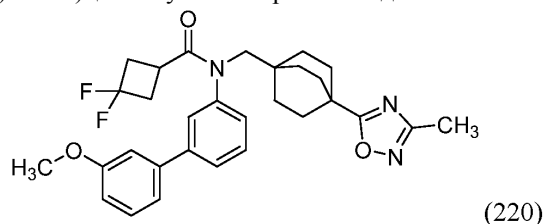
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 219С (20 мг, 0,042 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли этилциклопропан (5,55 мг, 0,084 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.

нии. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 3-минутное удерживание при 19% В, 19-65% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (6,0 мг, 0,011 ммоль, выход 26%).

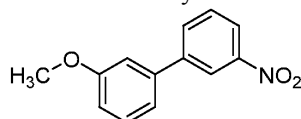
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.65 (t, J=8.3 Гц, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 3.61 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91 (br. s., 6H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 6H), 1.08-0.93 (m, 4H), 0.89-0.74 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 98.36 MS (ESI) 543.1 (M+H).

Пример 220.

3,3-дифтор-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)циклобутан-1-карбоксамид



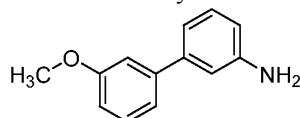
Стадия А. Промежуточное соединение 220А. Получение 3-метокси-3'-нитро-1,1'-бифенила



К перемешиваемому раствору 1-бром-3-метоксибензола (0,5 г, 2,67 ммоль) в толуоле (5 мл) и этаноле (2 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (0,535 г, 3,21 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,850 г, 8,02 ммоль) в воде (0,3 мл), дегазировали и снова заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,154 г, 0,134 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 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 рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 15% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,48 г, 1,885 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (t, J=2.1 Гц, 1H), 8.23 (dt, J=8.3, 1.1 Гц, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.77 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H).

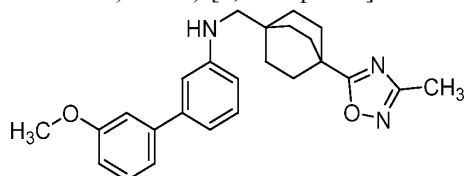
Стадия В. Промежуточное соединение 220В. Получение 3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



Раствор промежуточного соединения 220А (0,48 г, 2,094 ммоль) в метаноле (10 мл) продували и промывали азотом. 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 целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 1,812 ммоль, выход 87%) в виде масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37-7.31 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.90 (ddd, J=8.0, 2.5, 1.0 Гц, 1H), 6.84 (t, J=2.0 Гц, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS (ESI) 200 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 220С. 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-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 220В и промежуточного соединения 3С там, где это необходимо: соединение (0,13 г, 0,29 ммоль, выход 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия D. Пример 220. 3,3-дифтор-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)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3 путем замены промежуточного соединения 220С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (2 мг, 3,83 мкмоль, выход 7,74%).

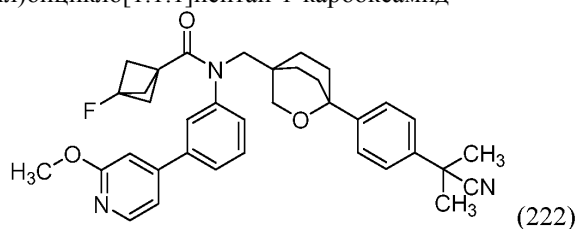
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 1.7 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (br. s., 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.32 (d, J=1.7 Гц, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.58-1.31 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 547; MS (ESI) 522 (M+H).

Соединение по следующему примеру получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 220С и соответствующих хлорангидридов.

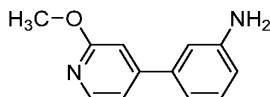
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
221		516	506
222	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.78-7.65 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 7.8, 2.0 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H), 1.96-1.74 (m, 12H), 1.48 (d, J = 4.9 Гц, 6H).		

Пример 222.

N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 222А. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)анилина

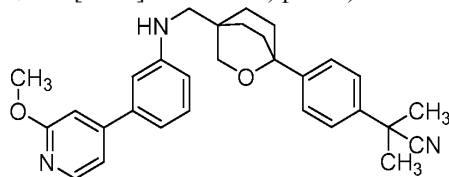


К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метоксипиридина (5 г, 26,6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли (3-аминофенил)бороновую кислоту (4,4 г, 31,9 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. Добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 г, 8,02 ммоль) в воде (0,5 мл), дегазировали и снова заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,536 г, 1,330 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 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 рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 27 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.66 (ddd,

$J=8.0, 2.0, 1.0$  Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 222В. Получение 2-(4-(4-(((3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрила



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, описанного для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 47Е там, где это необходимо. (130 мг, 0,247 ммоль, выход 70%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8.20 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.23 (dd,  $J=5.0, 1.5$  Гц, 1H), 7.18 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 6.74 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 5.70-5.65 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 3H), 2.97 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.08 (d,  $J=9.0$  Гц, 2H), 1.89-1.72 (m, 6H), 1.67 (s, 6H). MS (ESI) 468 (M+H).

Стадия С. Пример 222: N-((1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 222В и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (10 мг, 0,017 ммоль, выход 32%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (br.s., 2H), 3.64 (d,  $J=12.2$  Гц, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 6H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 10H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 285; MS (ESI) 580 (M+H).

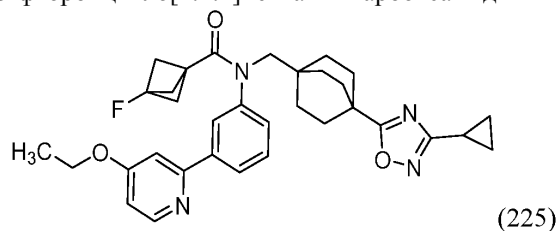
Следующие примеры получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 222В и соответствующих кислот там, где это необходимо.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
223		550	313
224		564	894
223	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.26 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 3.94-3.89 (m, 3H), 3.69 (br. s., 4H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.73 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 1.70-		

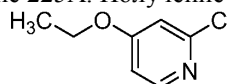
	1.62 (m, 12H), 1.57 (d, $J = 11.0$ Гц, 2H).
224	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.26 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.39 (q, $J = 8.8$ Гц, 5H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 2.65 (d, $J = 6.1$ Гц, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.65 (s, 8H), 1.62-1.48 (m, 7H), 1.36 (br. s., 2H).

Пример 225.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

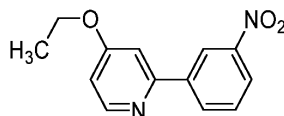


Стадия А. Промежуточное соединение 225А. Получение 2-хлор-4-этоксипиридина



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-хлорпиридина (500 мг, 2,60 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли этюксид натрия в этаноле (1,4 г, 5,20 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; 20-минутный градиент; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 1,45 ммоль, выход 56%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 158 (M+H).

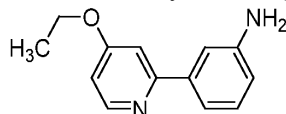
Стадия В. Промежуточное соединение 225В. Получение 4-этоксипиридина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 225А (270 мг, 1,71 ммоль) в толуоле (3 мл) и этаноле (3 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (286 мг, 1,71 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (545 мг, 5,14 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. Добавляли тетраис(трифенилфосфин)-палладий(0) (98 мг, 0,085 ммоль), и полученную реакционную массу нагревали 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 рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,778 ммоль, выход 45%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96-8.92 (m, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.79 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.68 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.26 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.40 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H). MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 225С. Получение 3-(4-этоксипиридин-2-ил)анилина

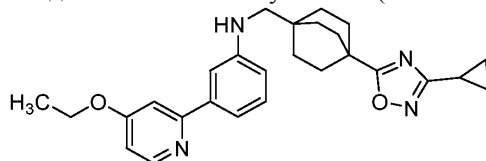


Раствор промежуточного соединения 225В (200 мг, 0,819 ммоль) в метаноле (10 мл) продували и промывали азотом. К реакционной смеси добавляли Pd-C (43,6 мг, 0,041 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,665 ммоль, выход 81%) в

виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.32 (t, J=2.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.88 (dd, J=5.5, 2.5 Гц, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.37 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 215 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 225D. Получение 3-(4-этоксипиридин-2-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 225C и промежуточного соединения 4C там, где это необходимо. (110 мг, 0,235 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.67 (dt, J=7.8, 1.6 Гц, 1H), 5.52 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.19 (q, J=6.9 Гц, 2H), 2.88 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.37 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 445 (M+H).

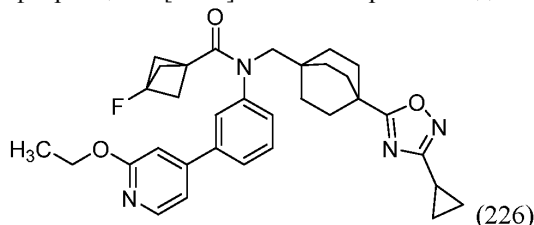
Стадия E. Пример 225. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-этоксипиридин-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 225D и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (20 мг, 0,036 ммоль, выход 80%).

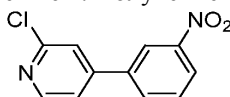
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, J=5.6 Гц, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.06 (br. s., 1H), 4.27 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.62 (d, J=17.1 Гц, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 9H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 241; MS (ESI) 557 (M+H).

Пример 226.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



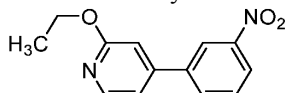
Стадия A. Промежуточное соединение 226A. Получение 2-хлор-4-(3-нитрофенил)-пиридина



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-хлорпиридина (0,25 г, 1,30 ммоль) в толуоле (5 мл) и этаноле (2 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (0,260 г, 1,56 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,413 г, 3,90 ммоль) в воде (0,2 мл). Реакционную массу дегазировали и снова заполняли аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,075 г, 0,065 ммоль) и реакционную смесь нагревали 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 рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; A = Гексан, B = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% B до 20% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 0,607 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.65 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.90 (dd, J=5.3, 1.8 Гц, 1H), 7.85 (t, J=8.0 Гц, 1H). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия B. Промежуточное соединение 226B. Получение 2-этокси-4-(3-нитрофенил)пиридина

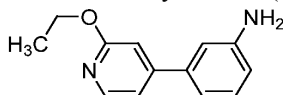


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 226A (0,15 г, 0,639 ммоль) в этаноле (3

мл) добавляли этюксид натрия в этаноле (0,29 г, 0,639 ммоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,428 ммоль, выход 67%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (t, J=2.0 Гц, 1H), 8.35-8.21 (m, 3H), 7.80 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=5.3, 1.8 Гц, 1H), 7.22 (d, J=1.0 Гц, 1H), 4.37 (q, J=7.2 Гц, 2H), 1.35 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 245(M+H).

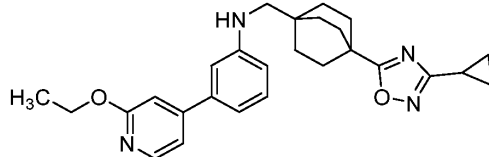
Стадия С. Промежуточное соединение 226С. Получение 3-(2-этоксипиридин-4-ил)анилина



Раствор промежуточного соединения 226В (100 мг, 0,409 ммоль) в метаноле (5 мл) продували и промывали азотом. К реакционной смеси добавляли Pd-C (21,79 мг, 0,020 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,355 ммоль, выход 87%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19-8.15 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.65 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 215 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 226D. 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 соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 226С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (60 мг, 0,121 ммоль, выход 60%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.71 (dd, J=8.3, 1.8 Гц, 1H), 5.61 (t, J=6.0 Гц, 1H), 4.35 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.90 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.34 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H). MS (ESI) 445 (M+H).

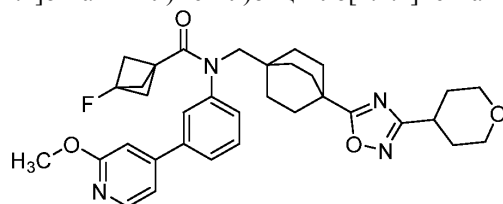
Стадия E. Пример 226. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 226D и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (12,8 мг, 0,023 ммоль, выход 51,1%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 12H), 1.46 (d, J=5.6 Гц, 6H), 1.36 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 219; MS (ESI) 557 (M+H).

Пример 227.

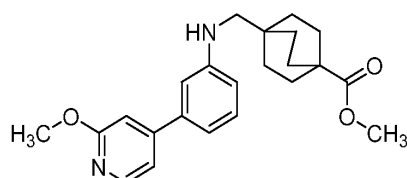
3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(227)

Стадия A. Промежуточное соединение 227A. Получение метил 4-(((3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

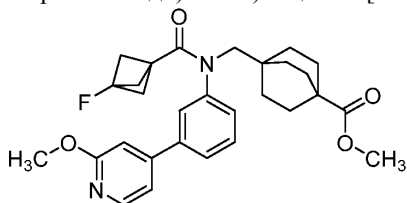




Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо. (1,4 г, 3,24 ммоль, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J=1.0 Гц, 1H), 6.92 (t, J=2.0 Гц, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.69 (dd, J=8.0, 1.5 Гц, 1H), 5.56 (t, J=5.8 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.84 (d, J=6.0 Гц, 2H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 6H). MS (ESI) 381 (M+H).

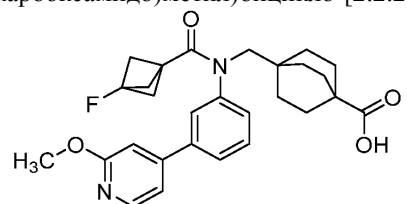
Стадия В. Промежуточное соединение 227В. Получение метил 4-((3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 227А и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (220 мг, 0,447 ммоль, выход 85%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.89-7.75 (m, 2H), 7.57 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (br. s., 2H), 3.54 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 6H), 1.44-1.28 (m, 6H). MS (ESI) 493 (M+H).

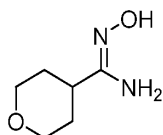
Стадия С. Промежуточное соединение 227С. Получение 4-((3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 227В (330 мг, 0,66 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaOH (133 мг, 3,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, подкисляли водной 1,5 N HCl (pH ~3) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. (8,2 мг, 0,0172 ммоль, выход 52%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.58 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=5.4, 1.7 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 1.94-1.76 (m, 6H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.35 (d, J=5.1 Гц, 6H). MS (ESI) 479 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 227D. Получение N'-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимидамида



К перемешиваемому раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила (0,988 мл, 9,00 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли 50% гидроксилламин в воде (2,76 мл, 45,0 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (15 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г, 6,21 ммоль, выход 69%) в виде белого рыхлого твердого вещества. MS (ESI) 145 (M+H).

Стадия E. Пример 227. Получение 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N'-((4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 227С и промежуточного соединения 227D там, где это необходимо. (7,1 мг, 0,012 ммоль, выход 39%).

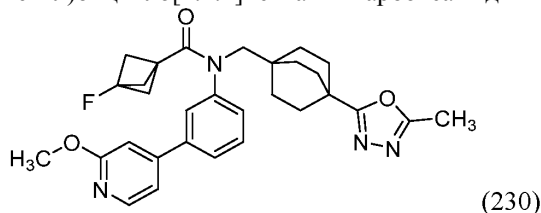
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=5.5, 1.6 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.61 (d, J=15.4 Гц, 2H), 3.43 (td, J=11.4, 2.0 Гц, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 12H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.48 (d, J=6.4 Гц, 6H), 1.25 (s, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 377; MS (ESI) 587 (M+H).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 227С и промежуточного соединения 227D там, где это необходимо. (7,1 мг, 0,012 ммоль, выход 39%).

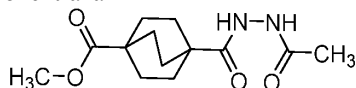
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
228		517	442
229		543	154
228	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 7.91-7.73 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 5.5, 1.3 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 12H), 1.46 (br. s., 6H)		
229	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (d, J = 15.4Гц, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.4, 8.5, 5.5 Гц, 1H), 1.95-1.69 (m, 12H), 1.46 (d, J = 8.6 Гц, 6H), 1.06- 0.94 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 2H)		

Пример 230.

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



Стадия А. Промежуточное соединение 230А. Получение метил 4-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

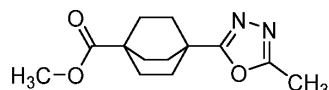


К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,356 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли ацетогидразид (192 мг, 2,59 ммоль), DIPEA (1,234 мл, 7,07 ммоль), а затем NATU (1164 мг, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной темпера-

туре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 2,313 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.31-1.20 (m, 6H). MS (ESI) 269 (M+H).

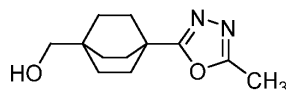
Стадия В. Промежуточное соединение 230В. Получение метил 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Раствор промежуточного соединения 230А (350 мг, 1,304 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 1,119 ммоль, выход 86%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.85 (m, 12H). MS (ESI) 251 (M+H).

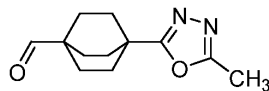
Стадия С. Промежуточное соединение 230С. Получение (4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 230В (280 мг, 1,119 ммоль) в DCM (6 мл) охлаждали до -78°C. К реакционной смеси по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия в гептане (2,80 мл, 2,80 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водной 1,5 N HCl, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,701 ммоль, выход 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.40 (br. s., 1H), 3.08 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.49-1.40 (m, 6H). MS (ESI) 223 (M+H).

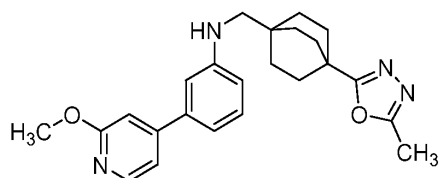
Стадия D. Промежуточное соединение 230D. Получение 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Перемешиваемый раствор оксалилхлорида (0,217 мл, 2,479 ммоль) в DCM (4 мл) охлаждали до -78°C. К реакционной массе по каплям добавляли DMSO (0,15 мл, 2,02 ммоль) в DCM (0,1 мл) и перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Добавляли промежуточное соединение 230С (180 мг, 0,810 ммоль) в виде раствора в DCM (2 мл), а затем ТЕА (0,79 мл, 5,67 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,454 ммоль, выход 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.73-1.65 (m, 6H). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 230E. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-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 II, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 230D там, где это необходимо. (110 мг, 0,245 ммоль, выход 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.00 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.72 (dd, J=8.0, 1.5 Гц, 1H), 5.65 (t, J=5.8 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 6H), 1.63-1.55 (m, 6H). MS (ESI) 405 (M+H).

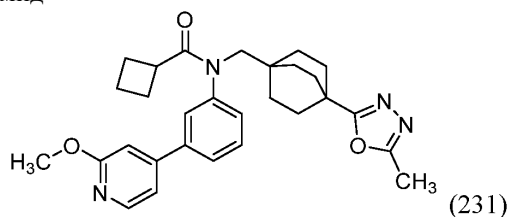
Стадия F. Пример 230. Получение 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединении получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 230E и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (0,4 мг, 0,774 мкмоль, выход 1,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.56 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=5.5, 1.6 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.42 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 10H), 0.86 (d, J=12.7 Гц, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 988; MS (ESI) 517 (M+H).

Пример 231.

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

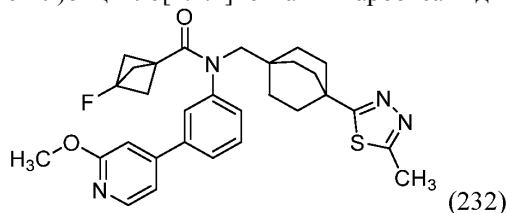


Указанное в заголовке соединении получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 230E и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (7,9 мг, 0,016 ммоль, выход 32%).

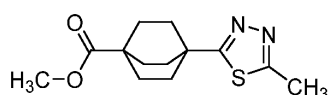
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (d, J=7.3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (d, J=9.5 Гц, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.49-1.35 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 592; MS (ESI) 487 (M+H).

Пример 232.

3-фтор-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия A. Промежуточное соединение 232А. Получение метил 4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

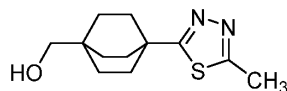


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 230А (1,2 г, 4,47 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли реагент Лавессона (2 г, 4,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь промывали водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), а затем водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного соединения (700 мг, 2,63 ммоль, выход 59%) в виде белого

твёрдого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.60 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 12H). MS (ESI) 267 (M+H).

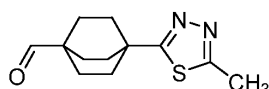
Стадия В. Промежуточное соединение 232В. Получение (4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 230С, путем замены промежуточного соединения 232А там, где это необходимо. (360 мг, 1,510 ммоль, выход 50%).

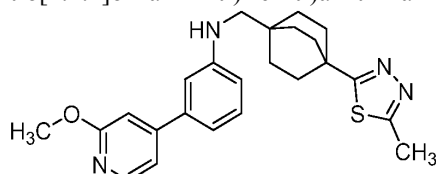
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.40 (t,  $J=5.3$  Гц, 1H), 3.08 (d,  $J=5.0$  Гц, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H). MS (ESI) 239 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 232С. Получение 4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 230D, путем замены промежуточного соединения 232В там, где это необходимо. (240 мг, 1,016 ммоль, выход 69%),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 6H), 1.76-1.67 (m, 6H). MS (ESI) 237 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 232D. 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 II, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 232С там, где это необходимо. (240 мг, 0,571 ммоль, выход 54%).

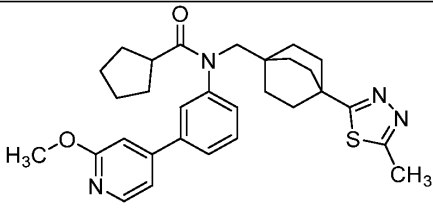
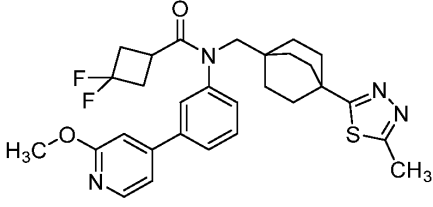
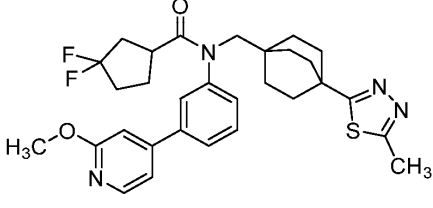
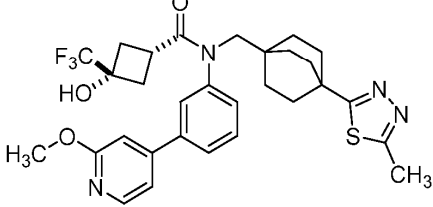
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=5.5$  Гц, 1H), 7.22 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 7.16 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 6.72 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (d,  $J=5.5$  Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 6H). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия Е. Пример 232. 3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 232D и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (5,6 мг, 0,01051 ммоль, выход 22,11%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.59 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J=5.5, 1.6$  Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 12H), 1.49 (br. s., 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 465; MS (ESI) 533 (M+H).

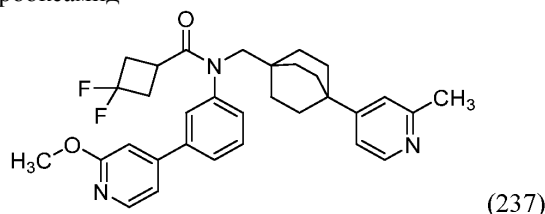
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 232D и существующей кислоты там, где это необходимо.

Пр. No.	Структура	MS (ESI)	FXR EC <sub>50</sub>
		(M+H)	(nM)
233		517	1102
234		539	1756
235		553	895
236		587	1542
233	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.26 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.67- 2.58 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.4 Гц, 4H), 1.52-1.40 (m, 6H), 1.35 (br. s., 2H)		
234	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.26 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 5.6, 1.5 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 2.65 (s, 3H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 4H), 1.15-1.04 (m, 1H)		
235	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 5.3, 1.1 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (br. s., 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.96- 1.72 (m, 8H), 1.55-1.37 (m, 6H).		

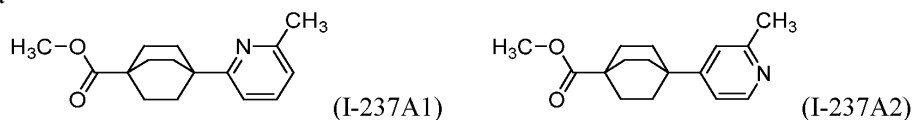
236	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 5.4$ , 1.5 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.68 (br. s., 2H), 2.82 (t, $J = 9.2$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.03 (br. s., 2H), 1.85-1.68 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H)
-----	---

Пример 237.

3,3-дифтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

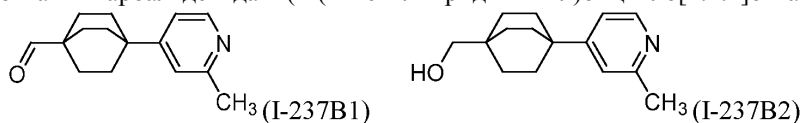


Стадия А. Промежуточное соединение 237A1 & 237A2. Получение метил 4-(6-метилпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата & метил 4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2 г, 9,42 ммоль) и 2-метилпиридина (1,053 г, 11,31 ммоль) в DCM (60 мл) и воде (60 мл) добавляли нитрат серебра (0,320 г, 1,885 ммоль), затем персульфат калия (2,55 г, 9,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и органический слой промывали водой (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 237A1 (200 мг, 0,771 ммоль),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61-7.54 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.04 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 12H). MS (ESI) 260 (M+H) и промежуточного соединения 237A2 (650 мг, 2,506 ммоль),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J=5.5$  Гц, 1H), 7.20 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.12 (dd,  $J=5.3$ , 1.8 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 12H). MS (ESI) 260 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 237B1 & 237B2. Получение 4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида и (4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола

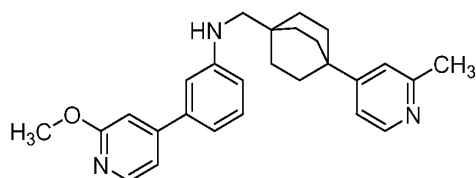


Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 237A2 (650 мг, 2,506 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 5 мин. К реакционной массе добавляли DIBAL-H в гептане (5,22 мл, 6,27 ммоль) и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Реакцию гасили раствором хлорида аммония и перемешивали в течение 2 ч. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (110 мг, 0,48 ммоль, выход 19%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=5.5$  Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H). MS (ESI) 230 (M+H). Промежуточное соединение 237B1 и (4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанол (250 мг, 1,081 ммоль, выход 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=5.5$  Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H). MS (ESI) 230 (M+H) Промежуточное соединение 237B2.

Стадия С. Промежуточное соединение 237С. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 237В1, где это необходимо. (140 мг, 0,33 ммоль, выход 77%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.20 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H), 7.00 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.72 (d, J=9.5 Гц, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.63 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 6H), 1.65-1.57 (m, 6H). MS (ESI) 414 (M+H).

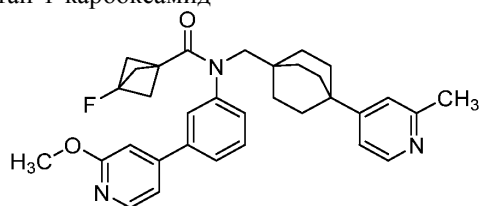
Стадия D. Пример 237. Получение 3,3-дифтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)-фенил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 237С и 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты, где это необходимо. (2 мг, 3,72 мкмоль, выход 8%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=5.5, 1.3 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.75 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (d, J=2.0 Гц, 1H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 541; MS (ESI) 532 (M+H).

Пример 238.

3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(2-метилпиридин-4-ил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



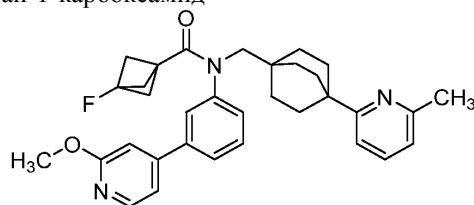
(238)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 237С и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (2 мг, 3,72 мкмоль, выход 8%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (dd, J=5.3, 3.5 Гц, 2H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.23 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.73-1.58 (m, 6H), 1.46 (d, J=5.4 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 517. MS (ESI) 526 (M+H).

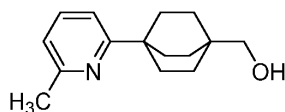
Пример 239.

3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(6-метилпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(239)

Стадия А. Промежуточное соединение 239А. Получение (4-(6-метилпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола

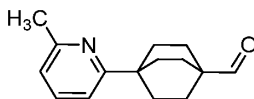


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 237А1 там, где это необходимо. (120 мг, 0,514 ммоль, выход 83%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 232 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 239В. Получение 4-(6-метилпиридин-2-



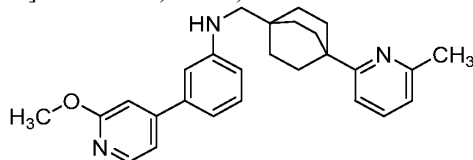
ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 239А там, где это необходимо. (70 мг, выход 59%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.12 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.04 (d, J=7.5 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 6H), 1.74-1.64 (m, 6H). MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 239С. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(6-метилпиридин-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 1I, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 239В там, где это необходимо. (50 мг, 0,12 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.23 (dd, J=5.5, 1.5 Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.5 Гц, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 6H). MS (ESI) 414 (M+H).

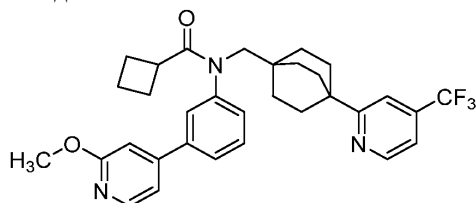
Стадия D. Пример 239. Получение 3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(6-метилпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 239С и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (4,5 мг, 8,56 мкмоль, выход 24%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 7.41 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.00 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.89 (br. s., 3H), 1.84 (br. s., 3H), 1.75 (t, J=8.1 Гц, 6H), 1.46 (br. s., 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1317; MS (ESI) 526 (M+H).

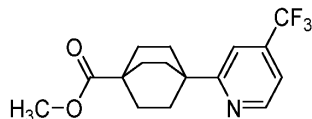
Пример 240.

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид



(240)

Стадия А. Промежуточное соединение 240А. Получение метил 4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

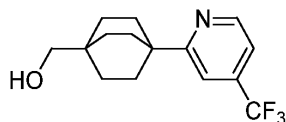


К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) в DCM (30 мл) и воде (30 мл) добавляли 4-(трифторметил)пиридин (0,83 г, 5,65 ммоль), нитрат серебра (0,16 г, 0,94 ммоль), а затем персульфат калия (0,160 г, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и фильтровали через целит. Органический слой отделяли, промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,91 ммоль, выход 40%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.59 (d, J=5.0 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 6H), 1.88-1.81 (m, 6H). MS (ESI) 314 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 240В. Получение 4-(4-(трифторметил)пиридин-2-

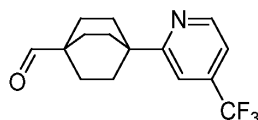
ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 240А там, где это необходимо. (370 мг, 1,27 ммоль, выход 80%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.36 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.10 (d, J=5.5 Гц, 2H), 1.93-1.80 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H). MS (ESI) 286 (M+H).

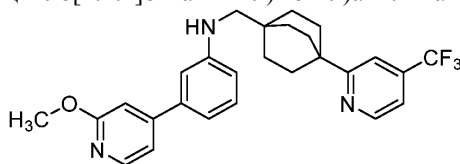
Стадия С. Промежуточное соединение 240С. Получение 4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 240В там, где это необходимо. (220 мг, 0,77 ммоль, выход 60%) в виде масляного раствора. MS (ESI) 284 (M+H).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 78 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 240D. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 240С там, где это необходимо (80 мг, 0,17 ммоль, выход 69%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J=3.5 Гц, 1H), 7.21 (dd, J=5.5, 1.5 Гц, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J=5.0 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.64 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.0 Гц, 1H), 2.90 (d, J=5.5 Гц, 1H), 1.90-1.88 (m, 6H), 1.61-1.59 (m, 6H). MS (ESI) 468 (M+H).

Стадия Е. Пример 240. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклобутанкарбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 240D и циклобутанкарбоновой кислоты там, где это необходимо. (10 мг, 0,018 ммоль, выход 43%).

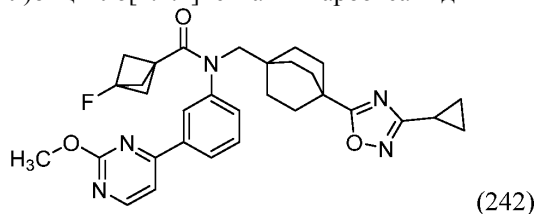
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.25 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.42 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.37 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.13 (d, J=6.8 Гц, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.63 (br. s., 4H), 1.51-1.32 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2129; MS (ESI) 550 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 240D и соответствующих кислот, где это необходимо.

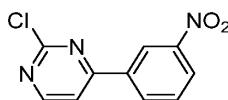
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
241		580	1058
241	<sup>1</sup> Н ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 5.5, 1.6 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 1.89- 1.71 (m, 12H), 1.48 (d, J = 5.4 Гц, 6H)		

Пример 242.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 242А. Получение 2-хлор-4-(3-нитрофенил)пиримидина



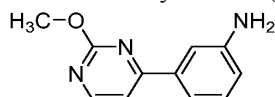
К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (1 г, 6,71 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороную кислоту (1,12 г, 6,71 ммоль) и раствор бикарбоната натрия (1,13 г, 13,43 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,776 г, 0,67 ммоль) и нагревали 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 при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 4,43 ммоль, выход 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт был подтвержден NOE.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94-8.95 (m, 2H), 8.64 (d, J=7.60 Гц, 1H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.36 (d, J=5.60 Гц, 1H), 7.89 (t, J=8.00 Гц, 1H). MS (ESI) 236 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 242В. Получение 2-метокси-4-(3-нитрофенил)пиримидина

К раствору промежуточного соединения 242А (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 при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,23 ммоль, выход 58%) в виде твердого вещества MS (ESI) 232 (M+H).

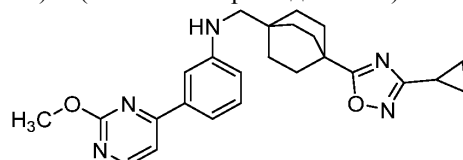
Стадия С. Промежуточное соединение 242С. Получение 3-(2-метоксипиримидин-4-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 242В (0,3 г, 1,3 ммоль) в тетрагидрофу-

ране (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 целит. Фильтрат промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 1,1 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества. MS (ESI) 202 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 242D. 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



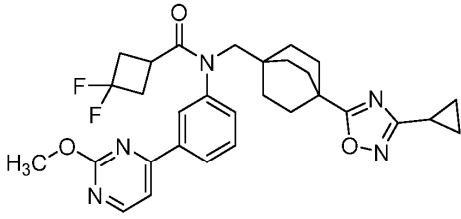
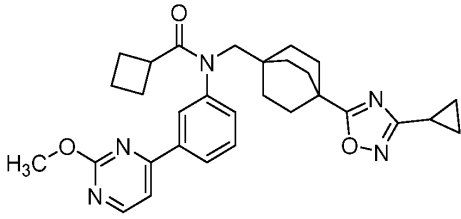
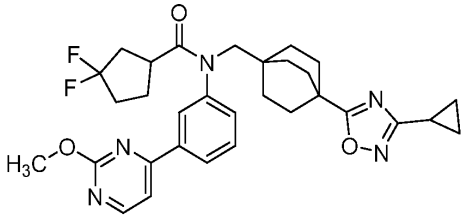
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 242С и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (160 мг, 0,352 ммоль, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия E. Пример 242. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 242D и соответствующей кислоты там, где это необходимо (17,3 мг, 0,032 ммоль, выход 55%).

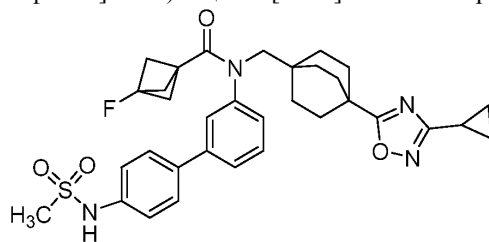
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.22 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.83 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (d, J=4.9 Гц, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 276; MS (ESI) 544 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 242D и соответствующих кислот там, где это необходимо.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
243		550	428
244		514	576
245		564	538
243	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.90 (br. s., 1H), 2.78 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 2H).		
244	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.07 (br. s., 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.64 (br. s., 4H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 2H).		
245	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.83 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (d, J = 11.0 Гц, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.98-1.72 (m, 7H), 1.69 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.10-0.93 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H).		

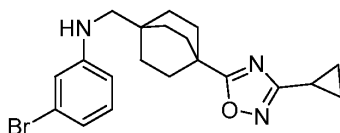
Пример 246.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1, Г-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



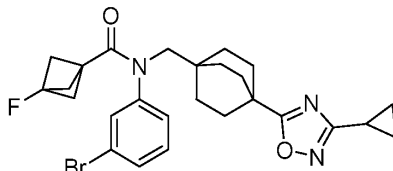
(246)

Стадия А. Промежуточное соединение 246А. Получение 3-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (700 мг, 1,74 ммоль, выход 86%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 402.2 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.02-6.92 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 2.79 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 246В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



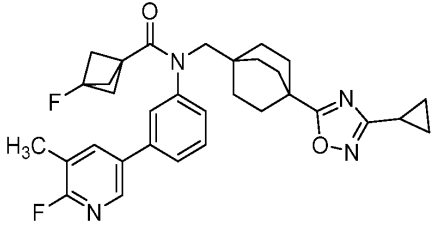
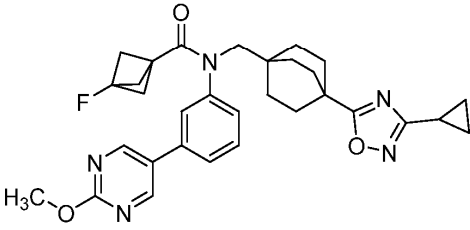
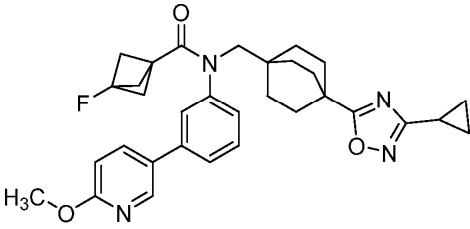
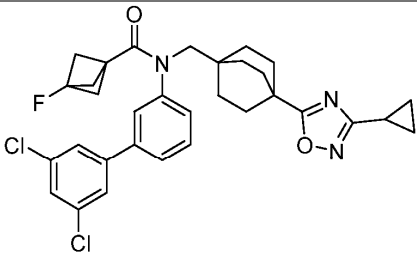
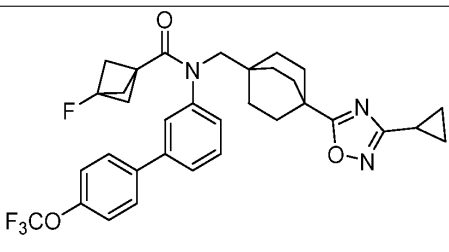
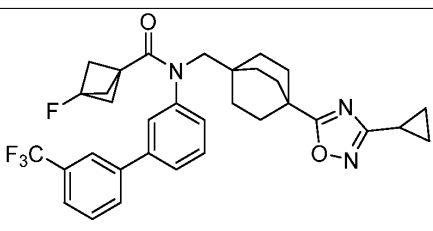
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 246А и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо (320 мг, 0,603 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 514.0 (M+H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 3.56 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.86 (br. s., 6H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.40 (br. s., 6H), 1.01 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).

Стадия С. Пример 246. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 246В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо (16,1 мг, 0,027 ммоль, выход 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.00 Гц, 2H), 7.66 (t, J=8.00 Гц, 2H), 7.51 (t, J=7.60 Гц, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 3.58-3.59 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 12H), 1.42-1.46 (m, 6H), 0.98-1.02 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 66; MS (ESI) 605 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 246В и соответствующих гетероарила/арилбороновых кислот/сложных эфиров (коммерчески доступных).

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (nM)
247		545	341
248		544	154
249		543	153
250		580	778
251		596	277
252		580	833

253		580	250
254		569	241
255		556.3	69.80
256		605	219
257		591	521
258		537	479



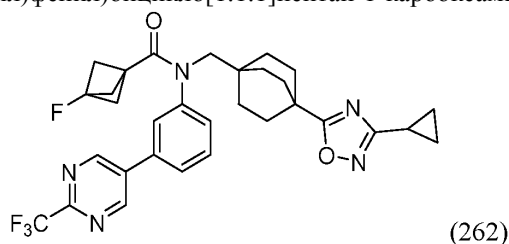
259		596	268
260		560	693
261		569	48
247	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.45 (s, 1H), 8.32-8.18 (m, 1H), 7.84-7.65 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.69 (d, $J = 13.9$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 3H), 1.87-1.61 (m, 9H), 1.45 (d, $J = 6.1$ Гц, 6H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H)		
248	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.49 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 12H), 1.57-1.30 (m, 6H), 1.08-0.91 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H)		
249	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.7$ , 2.6 Гц, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 2.7$ Гц, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 12H), 1.57-1.35 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H)		
250	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.86 (d, $J = 2.0$ Гц, 3H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.74 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.47 (d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 2.10-1.99 (m,		

	1H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 9H), 1.44 (d, $J = 8.8$ Гц, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
251	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.51-7.45 (m, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94-1.69 (m, 12H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.82 (dd, $J = 4.8, 2.6$ Гц, 2H).
252	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 3.50 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.04 (td, $J = 8.7, 4.3$ Гц, 1H), 1.90-1.71 (m, 12H), 1.46 (d, $J = 7.5$ Гц, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H).
253	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.89-7.75 (m, 4H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.04 (td, $J = 8.7, 4.3$ Гц, 1H), 1.95-1.73 (m, 12H), 1.46 (br. s., 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H).
254	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 8.0$ Гц, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
255	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 14.6$ Гц, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 12H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
256	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.85 (br. s., 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.26 (dt, $J = 5.5, 2.8$ Гц, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 3.05 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.71 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.01 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
257	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.42 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 13.1, 8.3, 4.8$ Гц, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.88-1.73 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
258	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H),

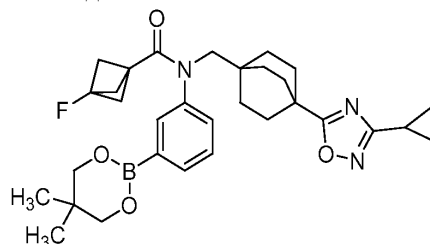
	7.90-7.77 (m, 3H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.04 (ddd, $J = 13.2, 8.2, 4.8$ Гц, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.87-1.71 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 8.0$ Гц, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H).
259	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.84-7.73 (m, 4H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H).
260	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.76-7.69 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (br. s., 1H), 3.52 (br. s., 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.01 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H).
261	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.74 (s, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.98-1.71 (m, 12H), 1.47 (d, $J = 4.9$ Гц, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.92 -0.75 (m, 2H)

Пример 262.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 262А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149С, путем замены промежуточного соединения 262А там, где это необходимо (45 мг, 0,082 ммоль, выход 85%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 12H), 1.41 (br. s., 6H), 1.01-1.00 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.87-0.80 (m, 2H) (2 Протона скрыты под пиком растворителя).

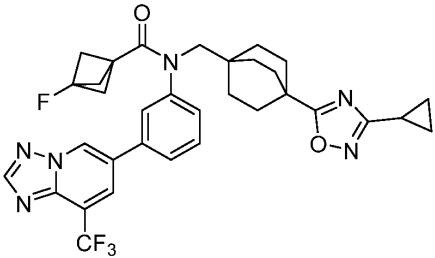
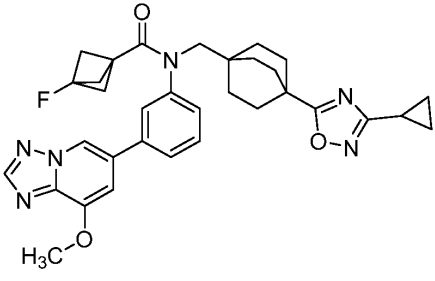
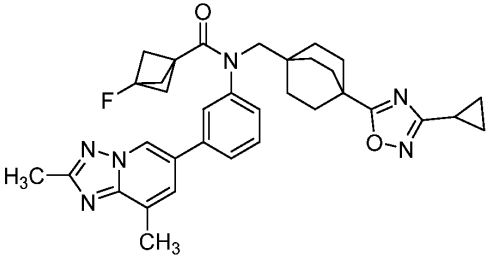
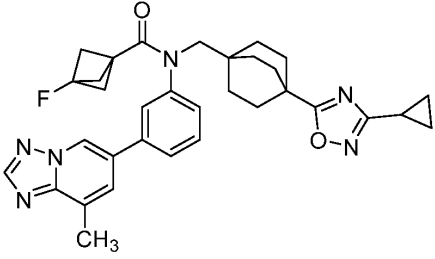
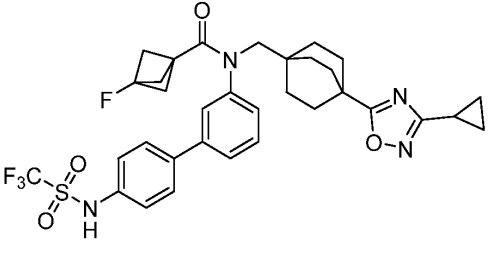
Стадия В. Пример 262. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 262А и соответствующего гетероарилгалогенида там, где это необходимо (14,6 мг, 0,025 ммоль, выход 69%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.67 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H),

7.58 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 12H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 140; MS (ESI) 582 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 262А и соответствующих гетероарил/арилгалогенидов (коммерчески доступных).

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
263		621	2708
264		583	1505
265		581	510
266		567	690.71
267		659	46

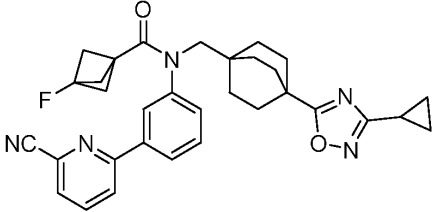
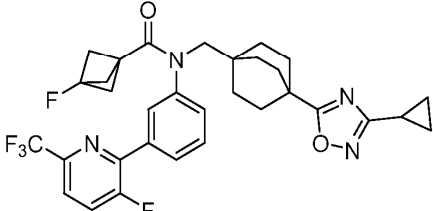
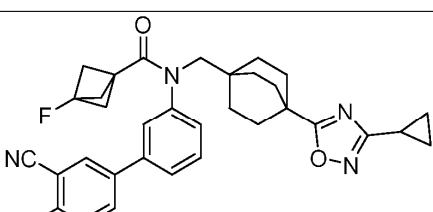
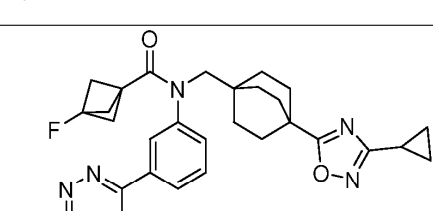
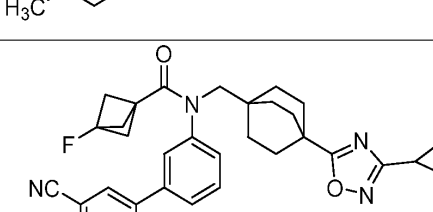
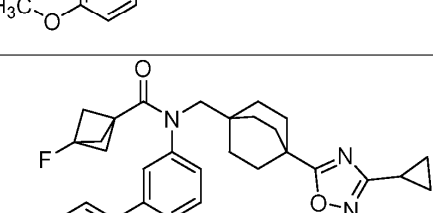
268		633	166
269		631	142
270		606	442
271		554	23
272		607	559
273		556	52

274		557	106
275		567.3	58.68
276		610.2	77.53
277		569	35
278		584	83
279		577	125

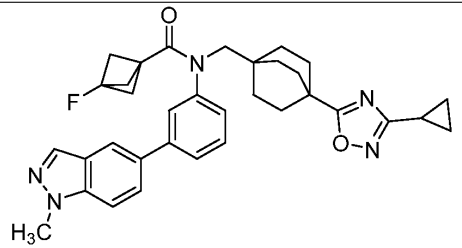
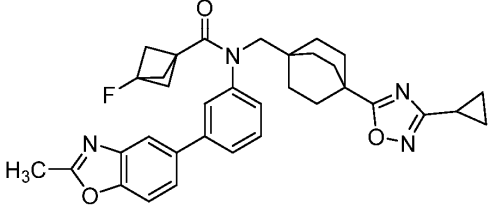
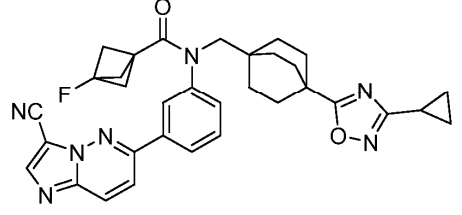
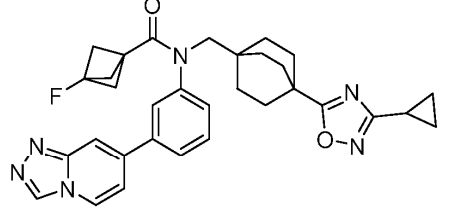
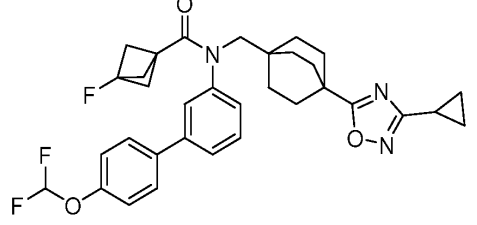
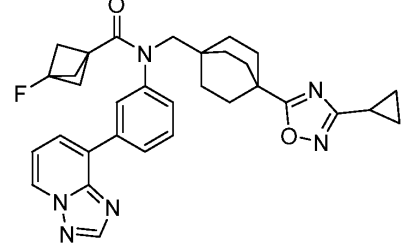
280		581	308
281		557	66
282		542	19
283		558	234
284		592	233
285		540	225

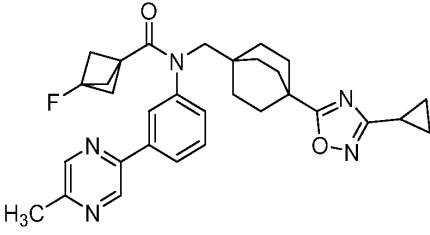
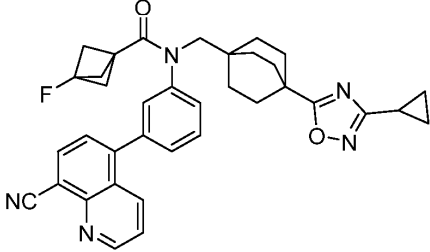
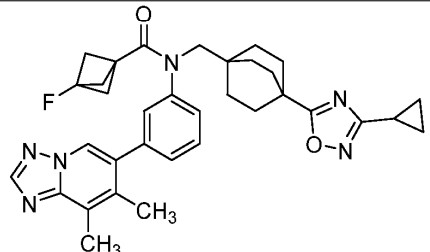
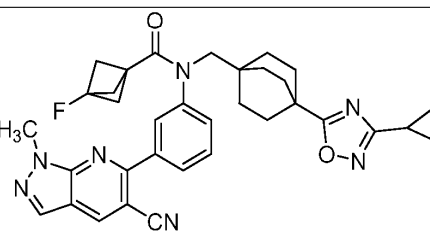
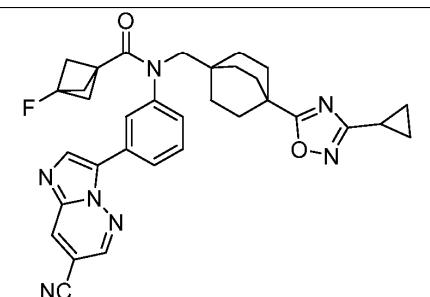
286		580	361
287		531	316
288		552	539
289		558	48
290		556	60
291		582	439

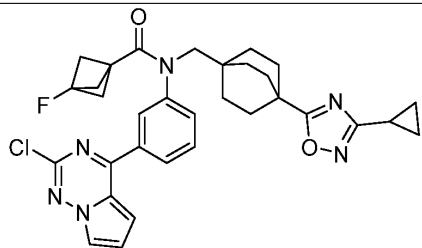
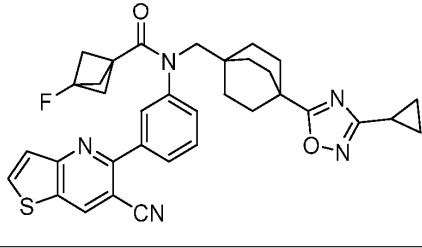
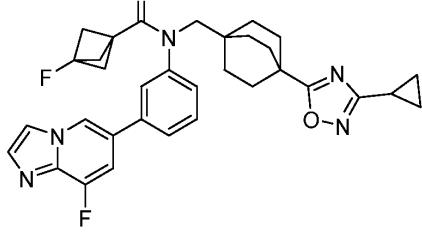
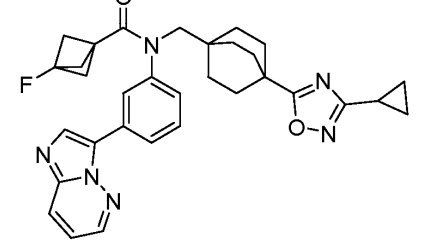
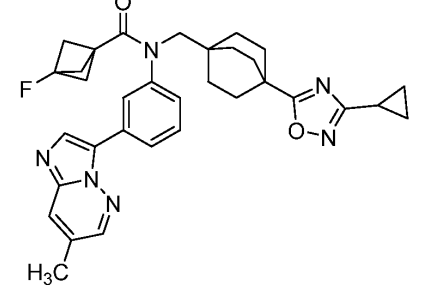


292		538	148
293		599.2	679.00
294		555	579
295		528	839
296		567	294
297		538	1253

298		553	1685
299		628	660
300		528	413
301		572	519
302		537	861
303		583	349

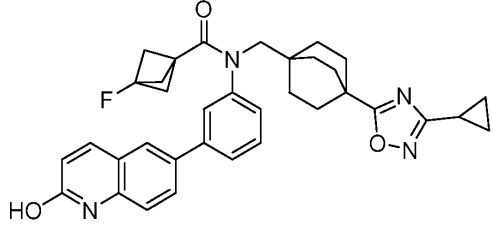
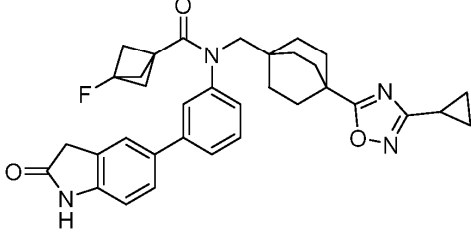
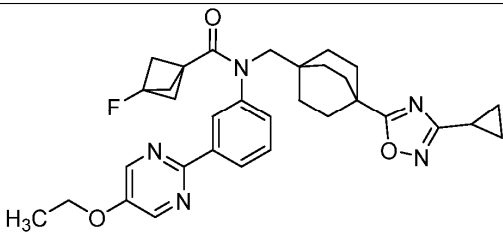
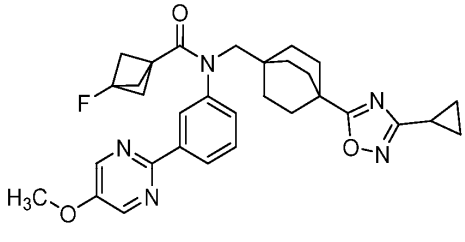
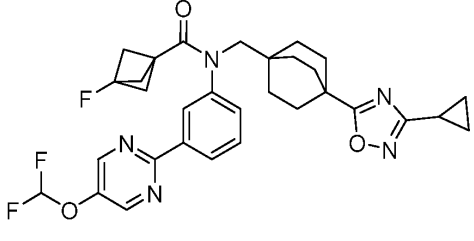
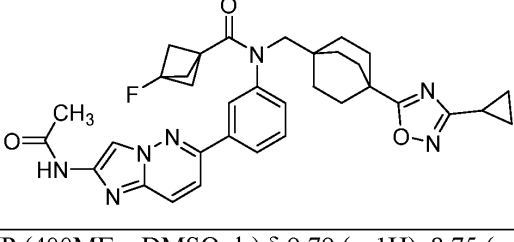
304		566	248
305		567	301
306		578.2	386
307		553	832
308		578	15
309		553	221

310		528	59
311		588	662
312		581	916
313		592	194
314		578	504

315		587.2	913
316		594	138
317		570	887
318		553	172
319		567	161

320		580	493
321		635	1464
322		580	270
323		553	1626
324		567	250
325		527	24

326		631	782
327		584	303
328		594	339
329		587	222
330		552	392

331		579	231
332		567	158
333		558	302
334		544	77
335		580	26
336		610	1232
263	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s,		



	<sup>1</sup> H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.61 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.76 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.89-1.68 (m, 9H), 1.47 (d, $J = 8.3$ Гц, 6H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.89-0.69 (m, 2H)
264	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.08 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 3.51 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.89-1.64 (m, 9H), 1.47 (d, $J = 8.6$ Гц, 6H), 1.08-0.91 (m, 2H), 0.91-0.71 (m, 2H)
265	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.71 (d, $J = 14.2$ Гц, 1H), 3.53 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Гц, 6H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.89-0.75 (m, 2H)
266	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.73 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.54 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.88-1.62 (m, 9H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Гц, 6H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.91-0.77 (m, 2H)
267	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.80 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 3.60 (q, $J = 13.6$ Гц, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 12H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.10-0.96 (m, 2H), 0.89-0.76 (m, 2H)
268	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.91 (s, 1H), 7.79-7.59 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 8.8$ Гц, 6H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.33-1.14 (m, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)
269	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.88 (s, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 9.8$ Гц, 6H), 1.83-1.61 (m, 6H), 1.56-1.34 (m, 6H), 1.12-0.89 (m, 6H), 0.88-0.74 (m, 2H)
270	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.75 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Гц, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$

	Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.04 (ddd, $J = 13.5, 8.6, 5.3$ Гц, 1H), 1.96-1.67 (m, 12H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.07-0.97 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 2H)
271	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.04 (s, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.60 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.69 (m, 12H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.16-0.93 (m, 6H), 0.89-0.75 (m, 2H)
272	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.48 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.02-2.04 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 12H), 1.43-1.46 (m, 6H), 0.98-1.01 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H)
273	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.81-7.62 (m, 4H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96-1.71 (m, 12H), 1.47 (d, $J = 5.6$ Гц, 6H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H). 3H buried under moisture peak.
274	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.92 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Гц, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 12H), 1.57-1.32 (m, 6H), 1.10-0.93 (m, 2H), 0.90-0.74 (m, 2H)
275	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.08 (s, 1H), 7.84-7.69 (m, 4H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 7H), 1.48 (d, $J = 9.0$ Гц, 6H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).
276	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.00 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 13.9$ Гц, 1H), 3.57 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 6H), 1.37-1.17 (m, 4H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.89-0.73 (m, 2H).
277	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 10.3$ Гц, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 7H), 1.49 (br. s., 6H), 1.01 (dd, $J = 7.9, 2.6$ Гц,

	2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
278	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.94 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.34-3.67 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 12H), 1.47 -1.44 (m, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H).
279	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.85-7.75 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.60 (d, $J = 4.2$ Гц, 2H), 2.04 (td, $J = 8.6, 4.2$ Гц, 1H), 1.96-1.66 (m, 14H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.53-1.29 (m, 6H), 1.10- 0.96 (m, 2H), 0.89-0.72 (m, 2H)
280	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.19 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.96-1.67 (m, 12H), 1.46 (br. s., 6H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)
281	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.56 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H), 7.82 -7.61 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 12H), 1.46 (d, $J = 8.1$ Гц, 6H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H)
282	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.78-7.58 (m, 4H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.49 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83-1.61 (m, 7H), 1.47 (d, $J = 8.1$ Гц, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.89- 0.74 (m, 2H)
283	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.28 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 8.16-8.02 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.56 (d, $J = 17.4$ Гц, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.89 (br. s., 5H), 1.86-1.60 (m, 7H), 1.55-1.26 (m, 9H), 1.01 (dd, $J = 8.3, 2.7$ Гц, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)
284	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.86 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 12H), 1.45 (d, $J = 9.5$ Гц, 6H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
285	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.70-7.63 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 3.59 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J =$

	13.3, 8.3, 5.0 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.22 (t, $J = 7.8$ Гц, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
286	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.10-8.03 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 3H), 1.86-1.72 (m, 9H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).
287	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.17 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Гц, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.87 (td, $J = 8.7, 3.3$ Гц, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.04 (br. s., 1H), 1.95-1.73 (m, 12H), 1.46 (d, $J = 8.5$ Гц, 6H), 1.01 (d, $J = 4.5$ Гц, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H).
288	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.94 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.63 (d, $J = 17.6$ Гц, 2H), 2.04 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 5.0$ Гц, 1H), 1.89 (d, $J = 9.0$ Гц, 6H), 1.83-1.75 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 8.0$ Гц, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
289	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 (s, 2H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 4.42 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 12H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)
290	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.71-7.59 (m, 4H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 4.5$ Гц, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 9.0$ Гц, 6H), 1.83-1.73 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.36 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
291	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.33 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
292	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.42 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 7.5$ Гц, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).

293	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.23-8.15 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.04 (ddd, $J = 13.3, 8.3, 5.0$ Гц, 1H), 1.90-1.93 (m, 6H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.45 (br. s., 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
294	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.40 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Гц, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.65 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.70 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.04 (td, $J = 8.7, 4.3$ Гц, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.86-1.72 (m, 9H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
295	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.63 (d, $J = 14.1$ Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 6H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
296	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.20 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Гц, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 3H), 1.86-1.73 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H).
297	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Гц, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
298	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.05 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 6H), 1.83-1.73 (m, 6H), 1.52-1.40 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
299	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.79-7.72 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90-6.71 (m, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.87-1.73 (m, 9H), 1.46 (d, $J = 8.0$ Гц, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H).

300	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.79 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
301	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.73-7.63 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 6H), 1.78 (t, $J = 7.8$ Гц, 6H), 1.46 (d, $J = 6.5$ Гц, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
302	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.01-7.92 (m, 4H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.55 (d, $J = 15.1$ Гц, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 12H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
303	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.28 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.62 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 6H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.48 (d, $J = 8.5$ Гц, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
304	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.12 (d, $J = 1.0$ Гц, 2H), 7.83-7.70 (m, 4H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.64 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 6H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.48 (d, $J = 9.5$ Гц, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
305	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.03 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 6H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 4.0$ Гц, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
306	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.03 (td, $J = 8.7, 4.3$ Гц, 1H), 1.93 (br. s., 6H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.53-1.38 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
307	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.61 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.51 (br. s., 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 12H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 6.2$ Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).

308	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 72.00 Гц, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 2.04 (dq, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Гц, 1H), 1.94-1.72 (m, 12H), 1.52-1.37 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H).
309	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.7 Гц, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.01 (d, <i>J</i> = 5.9 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
310	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.89-0.78 (m, 2H).
311	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 3.64 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.94 (br. s., 3H), 1.89 (br. s., 3H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
312	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 6H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H).
313	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.05 (br. s., 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.46 (br. s., 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
314	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.06 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 12.5 Гц, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 13.1 Гц, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.83-1.73 (m, 6H), 1.46 (br. s., 6H), 1.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
315	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.77 (d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 6H),

	1.46 (br. s., 6H), 1.01 (d, $J = 6.2$ Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
316	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.27 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 0.84 (br. s., 2H).
317	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.99 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 6H), 1.79 (t, $J = 7.6$ Гц, 6H), 1.46 (d, $J = 5.5$ Гц, 6H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
318	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.69 (d, $J = 4.2$ Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 8.20 (br. s., 2H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.1, 4.3$ Гц, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.84-1.72 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).
319	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.67 (d, $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.55 (d, $J = 13.4$ Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.83-1.73 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
320	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.36 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 13.9$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H).
321	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.75 (d, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.52 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.79 (t, $J = 7.6$ Гц, 6H), 1.47 (d, $J = 7.8$ Гц, 6H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
322	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.77 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J = 13.8$ Гц, 1H), 3.51 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.79 (t, $J = 7.6$ Гц, 6H), 1.46 (d, $J = 7.3$ Гц, 6H), 1.01 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H) (3 Protons are buried under solvent peak).

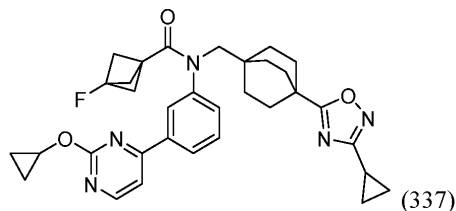


323	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.29 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.5 Гц, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.8 Гц, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H).
324	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.34 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 9.1 Гц, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H) (3 Протоны скрыты под пиком растворителя).
325	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
326	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.84 (br. s., 2H).
327	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.81 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.01 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
328	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.04 (br. s., 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.51-1.38 (m, 6H), 1.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H).
329	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.84-1.73 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
330	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 6.9 Гц, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 13.7 Гц, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 13.8

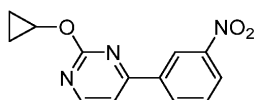
	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.85 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.56 (d, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 6H), 1.79 (t, $J = 7.5$ Гц, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 7.7$ Гц, 2H), 0.83 (br. s., 2H).
331	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.49 (s, 1H), 7.70-7.44 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.69-3.51 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 12H), 1.58-1.30 (m, 6H), 1.02 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Гц, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H)
332	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.68 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.17 (t, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.71 (m, 6H), 1.53-1.31 (m, 9H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.89-0.71 (m, 2H)
333	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.70 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.18 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.68-7.54 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (br. s., 1H), 3.56 (d, $J = 15.9$ Гц, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 12H), 1.54-1.35 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)
334	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.93 (s, 2H), 8.36 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.5-7.25 (m, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.03 (td, $J = 8.6, 4.3$ Гц, 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.84-1.59 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 2H)
335	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15-8.00 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.91 (s, 6H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H)
336	

Пример 337.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



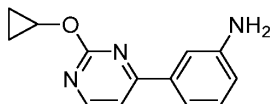
Стадия А. Промежуточное соединение 337А. Получение 2-циклопропокси-4-(3-нитрофенил)пиримидина



К перемешиваемому раствору гидроксида натрия в минеральном масле (138 мг, 3,44 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли циклопропанол (100 мг, 1,722 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, а затем добавляли промежуточное соединение 40А (406 мг, 1,722 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч.

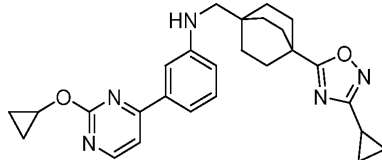
Реакцию гасили холодной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением (0,3 г, 1,108 ммоль, выход 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 258 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 337В. Получение 3-(2-циклопропокси-пиримидин-4-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 337А (300 мг, 1,166 ммоль) в смеси этанола (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) 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 целит. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением (200 мг, 0,836 ммоль, выход 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 228 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 337С. Получение 3-(2-циклопропокси-пиримидин-4-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 337В и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (130 мг, 0,270 ммоль, выход 53%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 458 (M+H).

Стадия D. Пример 337. Получение N-(3-(2-циклопропокси-пиримидин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 337С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (10,4 мг, 0,018 ммоль, выход 33%).

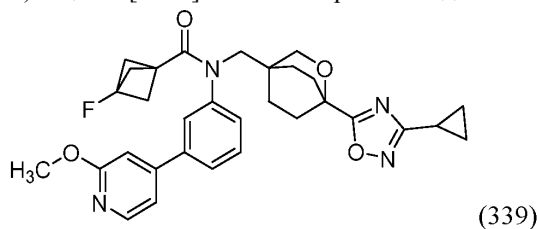
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.22 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.62 (d, J=16.4 Гц, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.54-1.36 (m, 6H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.90-0.71 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 380; MS (ESI) 570 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 337С и соответствующей кислоты там, где это необходимо.

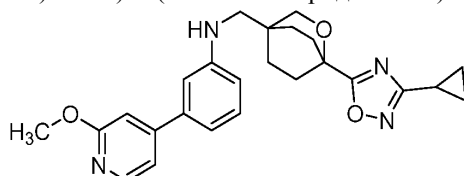
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
338		576	1365
338		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.73 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.27-8.09 (m, 2H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 4.44-4.43 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.75 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 6H), 1.56-1.30 (m, 6H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.89-0.69 (m, 6H).	

Пример 339.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 339А. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 222А и промежуточного соединения 196К там, где это необходимо. (22 мг, 0,046 ммоль, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 433.4 (M+H).

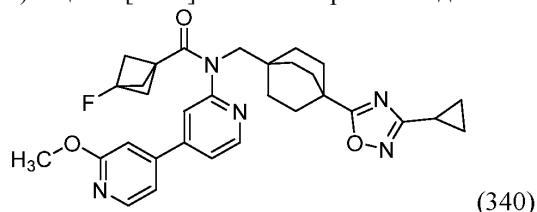
Стадия В. Пример 339. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 339А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (9,4 мг, 0,017 ммоль, выход 34%).

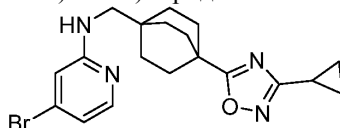
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (br. s., 2H), 3.63 (s, 2H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 8H), 1.70 (br. s., 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.12-0.97 (m, 2H), 0.92-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 378; MS (ESI) 545 (M+H).

Пример 340.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(2'-метокси-[4,4'-бипиридин]-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

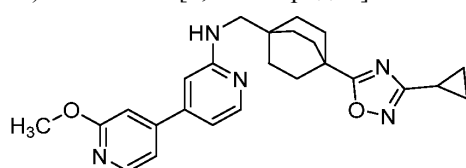


Стадия А. Промежуточное соединение 340А. Получение 4-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 4-бромпиридин-2-амина и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (550 мг, 1,364 ммоль, выход 67%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 340В. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-2'-метокси-[4,4'-бипиридин]-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 340А и (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой

кислоты там, где это необходимо. (40 мг, 0,093 ммоль, выход 75%), в виде коричневой смолистой жидкости. MS (ESI) 432 (M+H).

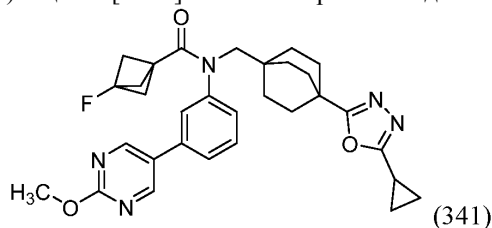
Стадия С. Пример 340. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(2'-метокси-[4,4'-бипиридин]-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 340В и соответствующей кислоты там, где это необходимо (2 мг, 3,68 мкмоль, выход 11%).

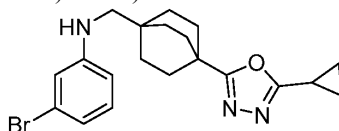
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J=5.9 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J=4.2 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.89 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.17 (t, J=13 Гц, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.82 (dd, J=4.5, 2.6 Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 398; MS (ESI) 544 (M+H).

Пример 341.

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

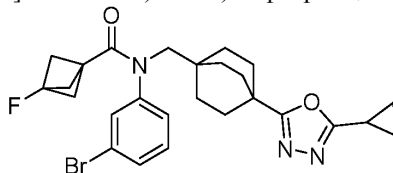


Стадия А. Промежуточное соединение 341А. Получение 3-бром-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 133D там, где это необходимо (120 мг, 0,298 ммоль, выход 74%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 341В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



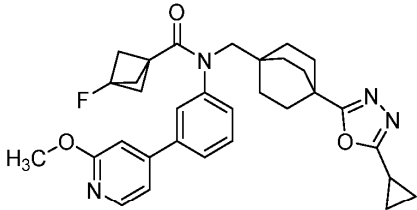
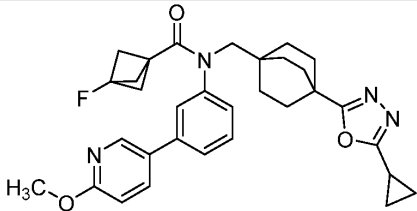
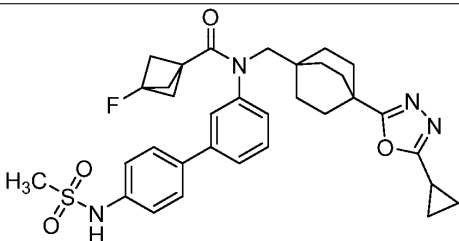
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 341А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (120 мг, 0,233 ммоль, выход 85%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 514 (M+H).

Стадия С. Пример 341. Получение N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 341В и (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (8,9 мг, 0,015 ммоль, выход 39%).

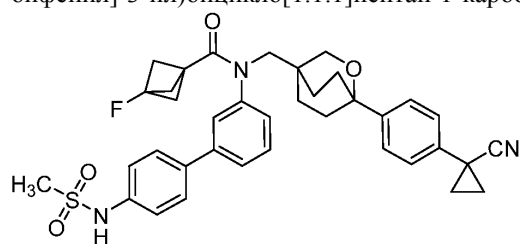
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.75 (d, J=7.1 Гц, 6H), 1.45 (br. s., 6H), 1.08 (dd, J=8.1, 2.4 Гц, 2H), 0.99-0.79 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 287; MS (ESI) 544 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 341F и соответствующих бороновых кислот.

Пр.	Название	MS	FXR
No.		(ESI) (M+H)	EC <sub>50</sub> (нМ)
342		543	120
343		543	154
344		605	293
342	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 7.93-7.76 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 6H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 2H)		
343	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Гц, 1H), 7.80 -7.65 (m, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 6H), 1.14-1.01 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 2H)		
344	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.91 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.53(t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.3 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 6H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.98-0.87 (m, 2H)		

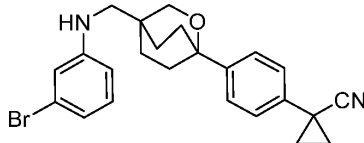
Пример 345.

N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(345)

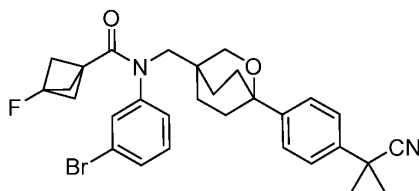
Стадия А. Промежуточное соединение 345А. Получение 1-(4-(4-(((3-бромфенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 141Е там, где это необходимо (250 мг, 0,57 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 437 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.40 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (t, J=6.0 Гц, 2H), 5.81 (t, J=5.7 Гц, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.86 (d, J=5.9 Гц, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 8H), 1.51-1.44 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 345В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 345А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (190 мг, 0,33 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

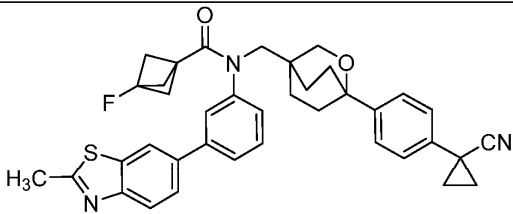
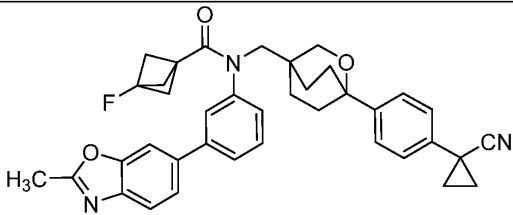
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 2H). MS (ESI) 549 (M+H).

Стадия С. Пример 345. Получение N-((1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

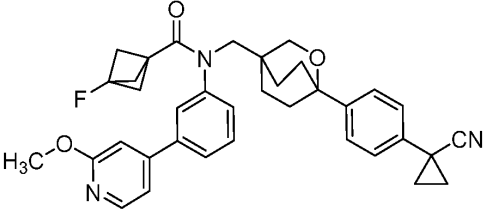
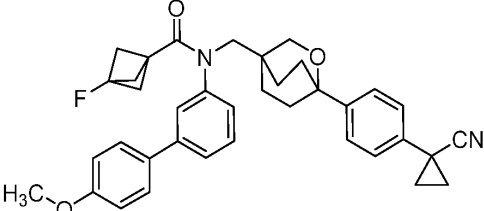
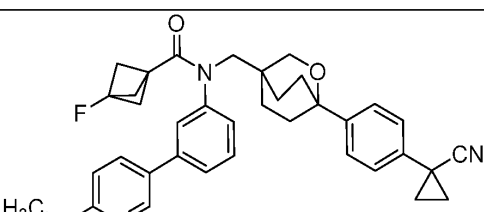
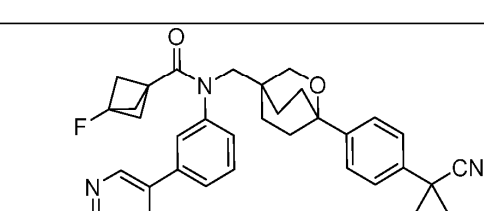
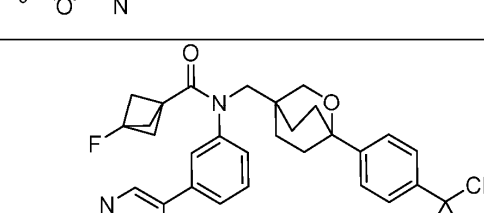
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 345В и 4-(метилсульфонамино)фенилбороновой кислоты там, где это необходимо. (9,3 мг, 0,015 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.91 (s, 1H), 7.82-7.62 (m, 4H), 7.54 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.6 Гц, 2H), 3.72 (br. s., 2H), 3.63 (d, J=4.2 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 6H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.60 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 264. MS (ESI) 640 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 345В и соответствующих гетероарилборонатов.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
346		618	181
347		602	123

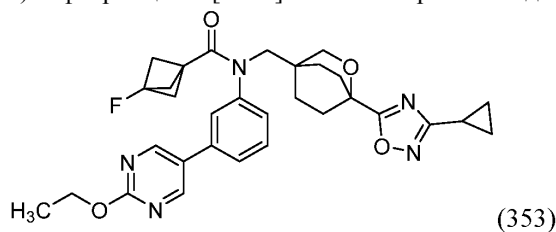


348		558	237
349		577	130
350		578	296
351		579	266
352		593	167
346	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, <i>J</i> = 8.3 Гц, 2H), 7.27-7.13 (m, <i>J</i> = 8.3 Гц, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.65 -3.52 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.08-1.81 (m, 8H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.59 (br. s., 2H), 1.49-1.38 (m, 2H)		
347	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 7.38-7.29 (m, <i>J</i> =		

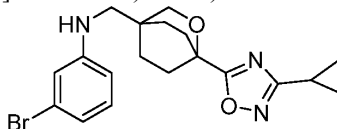
	8.6 Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.74 (br. s., 2H), 3.65 (d, $J = 19.1$ Гц, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.05-1.83 (m, 8H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.59 (br. s., 2H), 1.49-1.42 (m, 2H)
348	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.27 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.72 (br. s., 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 6H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.58 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)
349	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.81-7.59 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Гц, 3H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (br. s., 2H), 3.62 (d, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 9.8$ Гц, 6H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.60 (d, $J = 9.3$ Гц, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H)
350	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.27-7.14 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (br. s., 2H), 3.63 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.59 (br. s., 2H), 1.49-1.41 (m, 2H)
351	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.05 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.39-7.29 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.29-7.14 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.58 (br. s., 2H), 1.49-1.38 (m, 2H)
352	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.38-7.29 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.28-7.15 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.43 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.58 (br. s., 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Гц, 2H)

Пример 353.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

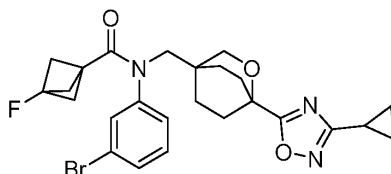


Стадия А. Промежуточное соединение 353А. Получение 3-гомо-N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 196K там, где это необходимо. (50 мг, 0,124 ммоль, выход 77%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 353В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 353А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (50 мг, 0,097 ммоль, выход 78%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 516 (M+H).

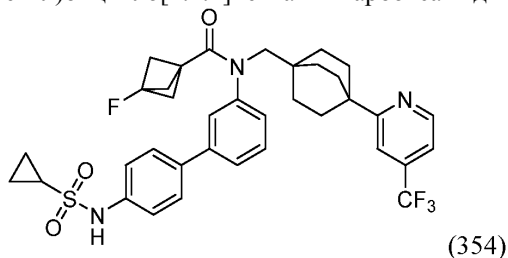
Стадия С. Пример 353. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 353В и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (1,5 мг, 2,68 мкмоль, выход 7%).

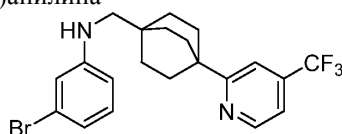
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Гц, 1H), 4.43 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.18 -2.03 (m, 3H), 2.01-1.77 (m, 8H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.60 (d, J=6.8 Гц, 2H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.91-0.78 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 328. MS (ESI) 560 (M+H).

Пример 354.

N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

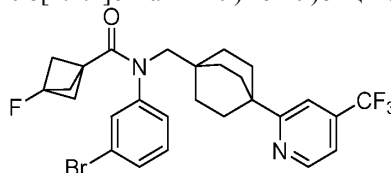


Стадия А. Промежуточное соединение 354А. Получение 3-бром-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 240С там, где это необходимо (450 мг, 1,01 ммоль, выход 96%), в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 439 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 354В. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 354А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (400 мг, 0,73 ммоль, выход 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62 (dt, J=6.9, 2.1 Гц, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 3.60 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.84-1.76 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H). MS (ESI) 553 (M+H).

Стадия С. Пример 354. Получение N-(4'-(циклопропансульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-

N-((4-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло [1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 354В и (4-(циклопропансульфонамидо)фенил)бороновой кислоты там, где это необходимо. (18,4 мг, 0,03 ммоль, выход 61%).

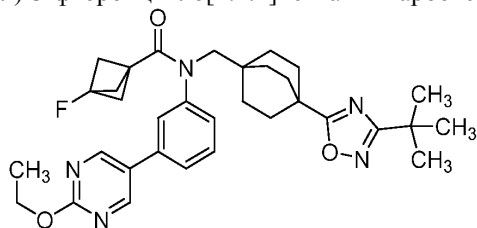
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.44-7.29 (m, 3H), 3.63 (d, J=7.3 Гц, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 12H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.07-0.87 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 489. MS (ESI) 668 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 354В и соответствующих бороновых кислот.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
355		642	780
356		620	800
355	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 3.63 (br. s., 2H), 3.04 (s, 3H), 1.99-1.71 (m, 12H), 1.58-1.40 (m, 6H)		
356	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 3.71 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 3.59 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.01-1.74 (m, 12H), 1.50 (d, J = 5.6 Гц, 6H)		

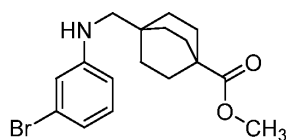
Пример 357.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



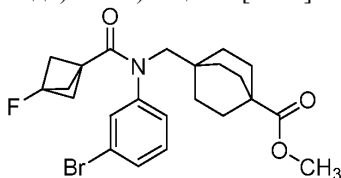
(357)

Стадия А. Промежуточное соединение 357А. Получение метил 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



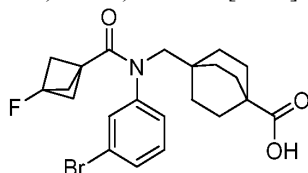
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо (6,4 г, 18,17 ммоль, выход 79%), в виде коричневой смолистой жидкости. MS (ESI) 353 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 357В. Получение метил 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бicyclo[2.2.2]октан-1-карбоксилата



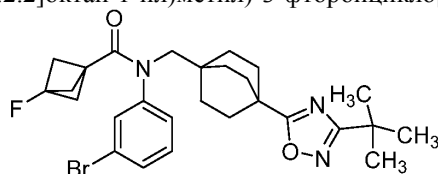
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 357А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (2,5 г, 5,38 ммоль, выход 54%), в виде коричневой смолистой жидкости, вместе с незначительным количеством примесей. MS (ESI) 464 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 357С. Получение 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бicyclo[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 175В, путем замены промежуточного соединения 357В там, где это необходимо (2,1 г, 4,66 ммоль, выход 98%), в виде коричневой смолистой жидкости. MS (ESI) 452 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 357D. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



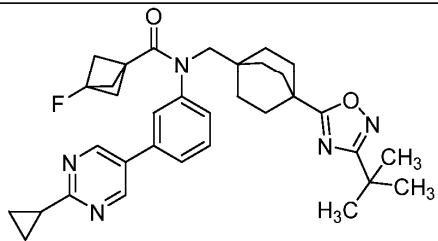
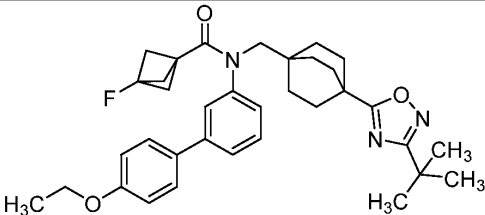
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 357С и (Z)-N'-гидроксипивалимида там, где это необходимо (200 мг, 0,377 ммоль, выход 68%), в виде коричневой смолистой жидкости. MS (ESI) 530 (M+H).

Стадия E. Пример 357. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 357D и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (11,6 мг, 0,020 ммоль, выход 36%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Гц, 1H), 4.43 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.61 (d, J=8.6 Гц, 2H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.32-1.17 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 83. MS (ESI) 574 (M+H).

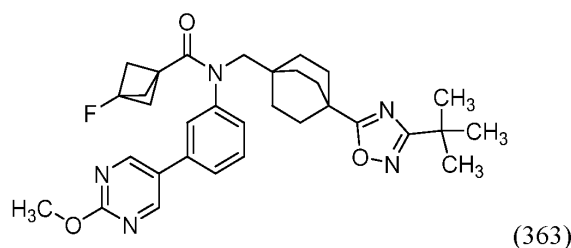
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 357D и соответствующих арил/гетероарилборонатов.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
358		570	154
359		572	151

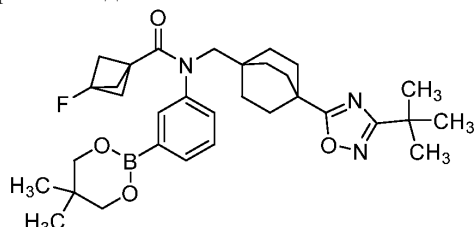
360		573	147
361		621	843
362		599	204
358	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.04 (s, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.80 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 7.59(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.50-7.31 (m, 1H), 3.61 (d, $J$ = 2.9 Гц, 2H), 2.32 -2.23 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 12H), 1.56-1.33 (m, 6H), 1.30-1.19 (m, 9H), 1.18-0.97 (m, 4H)		
359	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.75-7.63 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.50 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 4.09 (q, $J$ = 7.0 Гц, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.58-1.39 (m, 6H), 1.36 (t, $J$ = 7.0 Гц, 3H), 1.31-1.18 (m, 9H)		
360	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.56 (d, $J$ = 2.2 Гц, 1H), 8.10 (dd, $J$ = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.77 -7.62 (m, 2H), 7.54 (t, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 6.91 (d, $J$ = 8.6 Гц, 1H), 4.37 (q, $J$ = 7.1 Гц, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.95-1.72 (m, 12H), 1.57-1.40 (m, 6H), 1.35 (t, $J$ = 7.1 Гц, 3H), 1.30 -1.15 (m, 9H)		
361	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.89 (s, 1H), 7.74 (d, $J$ = 8.8 Гц, 2H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.53(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.98-1.73 (m, 12H), 1.58-1.37 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 9H)		
362	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.46 (d, $J$ = 1.5 Гц, 1H), 8.00 (d, $J$ = 8.6 Гц, 1H), 7.86 (dd, $J$ = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.57 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.40 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 3.68 (d, $J$ = 13.9 Гц, 1H), 3.58 (d, $J$ = 13.9 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.61 -1.45 (m, 6H), 1.33-1.15 (m, 9H)		

Пример 363.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метокси-пиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 363А. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149С, путем замены промежуточного соединения 357D там, где это необходимо (150 мг, 0,27 ммоль, выход 83%), в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 496 (M+H) (масса бороновой кислоты).

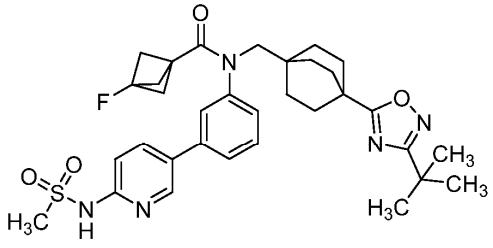
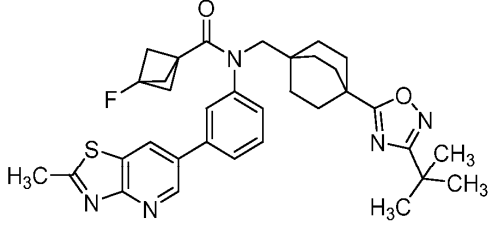
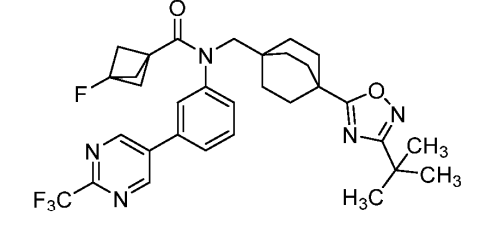
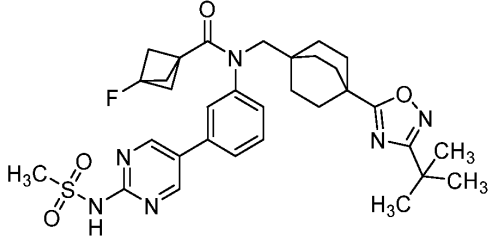
Стадия В. Пример 363. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил) бицикло [1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 363А и 5-бром-2-метоксипиримидина там, где это необходимо (6,7 мг, 0,012 ммоль, выход 22%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.58 (t, J= 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (d, J=7.8 Гц, 2H), 1.99 -1.69 (m, 12H), 1.59-1.36 (m, 6H), 1.35-1.17 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 70. MS (ESI) 560 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 363А соответствующих арил/гетероарилгалогенидов.



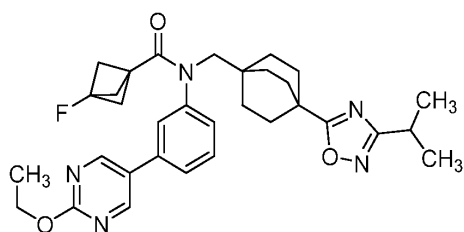
Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
364		622	509
365		600	84
366		598	454
367		623	645

368		594	135
369		560	68
370		574	121
371		596	45
372		675	131
373		595	88
364	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (dd, $J$ = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.82- 7.67 (m, 2H), 7.56 (t, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H),		

	7.10 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.97-1.69 (m, 12H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.34-1.22 (m, 9H)
365	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.94 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.61 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.64 (d, $J = 19.3$ Гц, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.49 (d, $J = 7.3$ Гц, 6H), 1.33-1.22 (m, 9H)
366	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 2H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.63 (d, $J = 14.9$ Гц, 2H), 2.02-1.72 (m, 12H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.35-1.18 (m, 9H)
367	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.49 (br. s., 1H), 9.05 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.42 (s, 3H), 1.99-1.73 (m, 12H), 1.58-1.38 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 9H)
368	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.89-7.77 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 3.61 (d, $J = 10.5$ Гц, 2H), 2.01-1.71 (m, 12H), 1.57-1.35 (m, 6H), 1.33-1.16 (m, 9H)
369	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.70 (s, 2H), 8.31 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H), 8.19 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.8, 2.2, 1.2$ Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.88 (d, $J = 9.5$ Гц, 6H), 1.84-1.62 (m, 6H), 1.59-1.34 (m, 6H), 1.33-1.18 (m, 9H)
370	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.68 (s, 2H), 8.40-8.24 (m, 1H), 8.18 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 1H), 4.28 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.88 (d, $J = 8.8$ Гц, 6H), 1.84-1.60 (m, 6H), 1.57-1.32 (m, 9H), 1.31-1.12 (m, 9H)
371	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.93 (s, 2H), 8.36 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Гц, 1H), 8.24 (t, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 1.89 (br. s., 6H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.32-1.17 (m, 9H)
372	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.79 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 1.96-1.72 (m, 12H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.31-1.19 (m, 9H)
373	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.05 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Гц, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.85-1.59 (m, 6H), 1.56-1.33 (m, 6H), 1.32-1.17 (m, 9H)

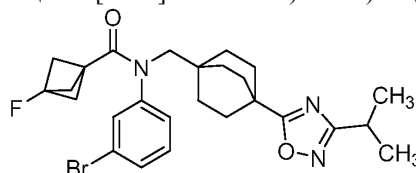
Пример 374.

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(374)

Стадия А. Промежуточное соединение 374А. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 357С и (Z)-N'-гидроксиизобутиримидамида там, где это необходимо (160 мг, 0,310 ммоль, выход 70%), в виде серой смолистой жидкости вместе с незначительным количеством примесей. MS (ESI) 518 (M+H).

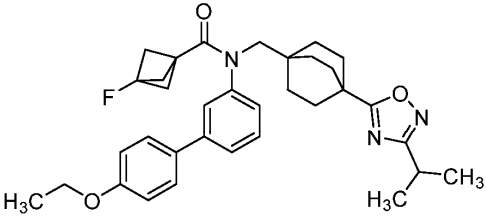
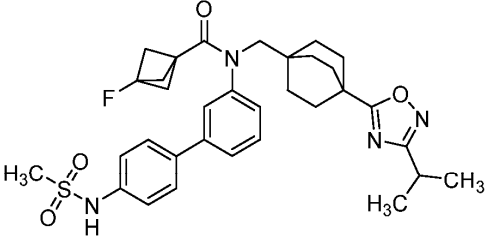
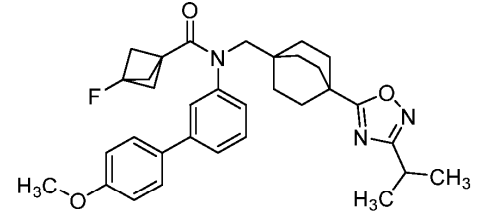
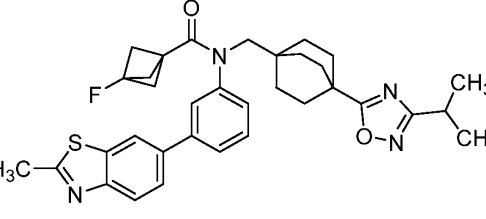
Стадия В. Пример 374. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

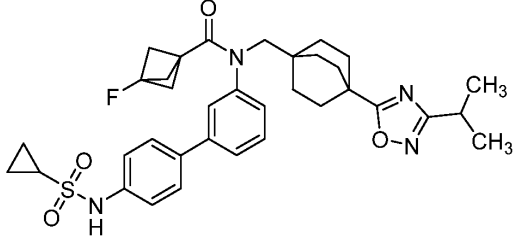
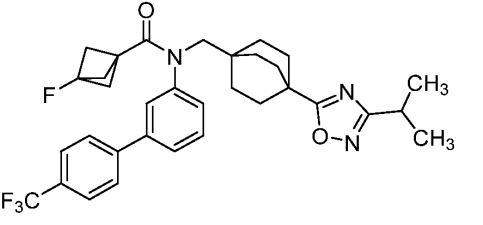
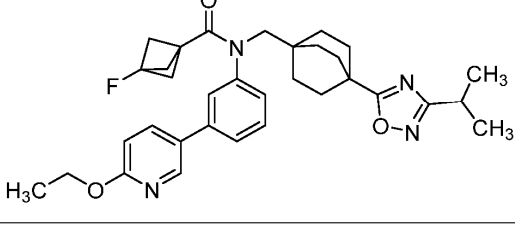
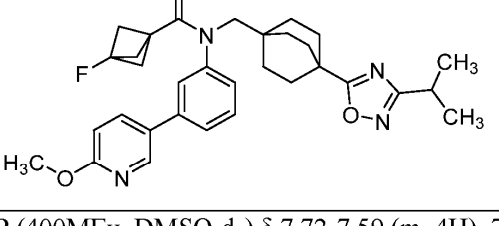
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 374А и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (11 мг, 0,020 ммоль, выход 34%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.8 Гц, 1H), 4.43 (q, J=6.9 Гц, 2H), 3.61 (d, J=13.7 Гц, 2H), 2.99 (dt, J=13.8, 7.0 Гц, 1H), 1.99-1.71 (m, 12H), 1.56-1.40 (m, 6H),

1.38 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 44. MS (ESI) 560 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 374А и соответствующих арил/гетероарилборонатов/бороновых кислот.

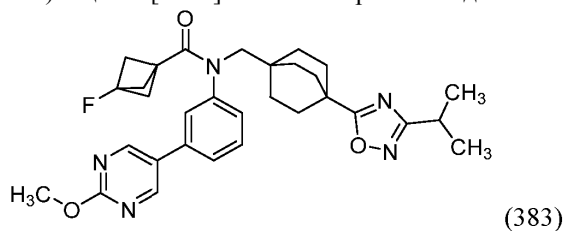
Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
375		558	61
376		607.3	32
377		544	52
378		585	53

379		633	132
380		582	283
381		559	40
382		545	98
375	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.72-7.59 (m, 4H), 7.50 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 2H), 4.09 (q, <i>J</i> =6.9 Гц, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> =4.4 Гц, 2H), 2.99 (dt, <i>J</i> =13.9, 6.9 Гц, 1H), 1.93-1.75 (m, 12H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> =7.0 Гц, 3H), 1.27-1.18 (m, 6H)		
376	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.90 (br. s., 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.7 Гц, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> =4.0 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 12H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 6H)		
377	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.74-7.60 (m, 4H), 7.51 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =8.7 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> =5.7 Гц, 2H), 2.99 (dt, <i>J</i> =13.8, 7.0 Гц, 1H), 1.94-1.73 (m, 12H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 6H)		

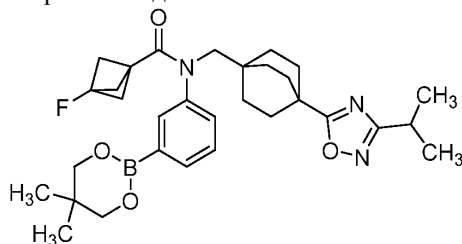
378	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 1.8 Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Гц, 1H), 3.68 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.57 (d, J=13.7 Гц, 1H), 2.99 (dt, J=13.8, 7.0 Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.97-1.76 (m, 12H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.27-1.18 (m, 6H)
379	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.88 (br. s., 1H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.53 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Гц, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 2.99 (dt, J=13.8, 7.0 Гц, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 12H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 6H), 1.02-0.92 (m, 4H)
380	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.99 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.90-7.76 (m, 4H), 7.60 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.99 (dt, J=13.8, 7.0 Гц, 1H), 1.96-1.75 (m, 12H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 6H)
381	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.54 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J=8.5 Гц, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (dt, J=13.7, 7.0 Гц, 1H), 1.94-1.75 (m, 12H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.35 (t, J=7.3 Гц, 3H), 1.26-1.18 (m, 6H)
382	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, J=2.5 Гц, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.54 (t, J=8.3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.99 (dt, J=13.7, 7.0 Гц, 1H), 1.93-1.76 (m, 12H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.26-1.19 (m, 6H)

Пример 383.

3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 383А. Получение N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 262А, путем замены промежуточного соединения 374А там, где это необходимо (90 мг, 0,164 ммоль, выход 70%), в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 482 (M+H) (масса бороновой кислоты).

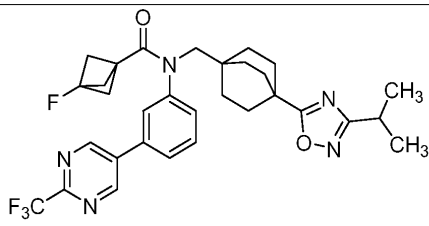
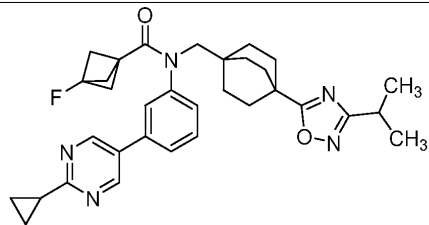
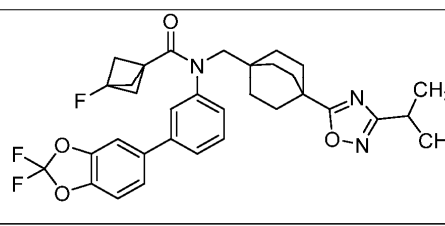
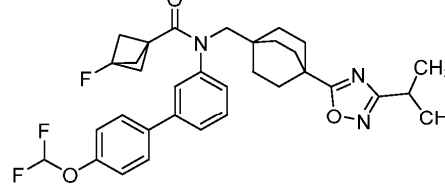
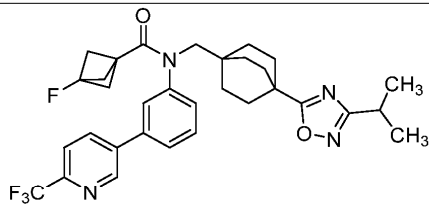
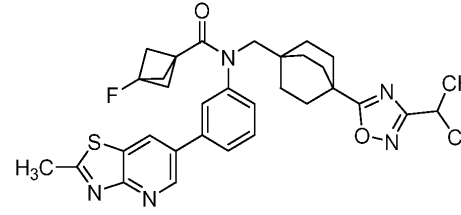
Стадия В. Пример 383. Получение 3-фтор-N-((4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

карбоксамид

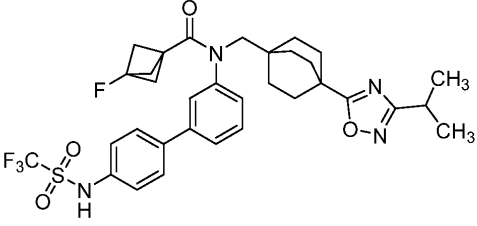
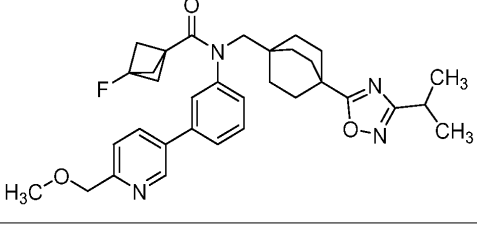
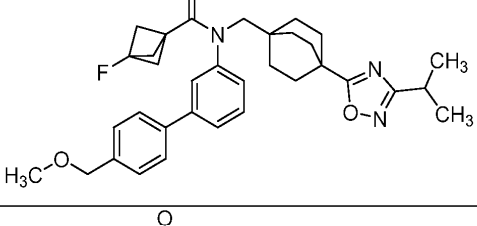
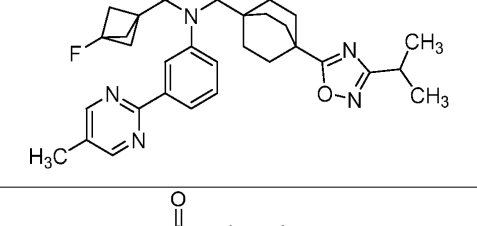
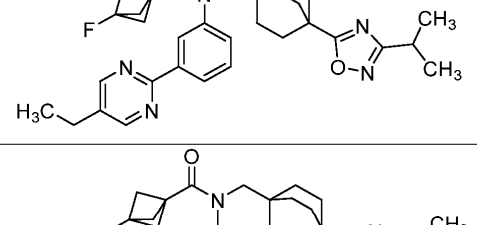
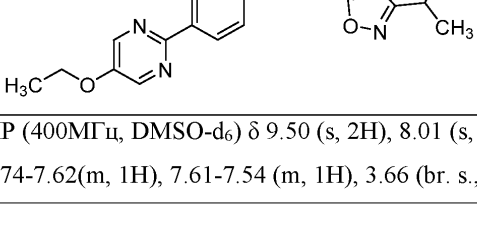
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 383А и 5-бром-2-метоксипиримидина там, где это необходимо (3,7 мг, 6,78 мкмоль, выход 12%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (s, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.58(t, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (d, J=13.0 Гц, 2H), 2.99 (quin, J=7.0 Гц, 1H), 1.98-1.69 (m, 12H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 47. MS (ESI) 545 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 383А и соответствующих арил/гетероарилгалогенидов.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
384		584	184
385		556	35
386		594	274
387		580	47
388		583	906
389		586	61



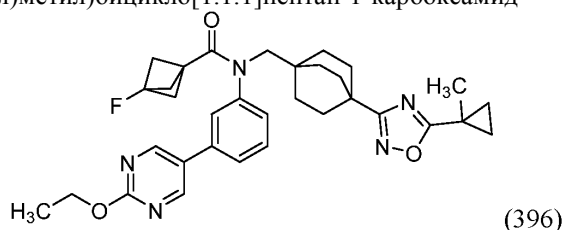
390		661	96
391		559	147
392		558	183
393		530	49
394		544	77
395		560	156
384	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.74-7.62(m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 1H),		

	2.99 (quin, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.59-1.37 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 6H)
385	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.04 (s, 2H), 7.84 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.61 (d, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.99 (dt, $J = 13.9$ , 6.9 Гц, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 12H), 1.57-1.38 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 6H), 1.14 -0.99 (m, 4H)
386	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.87 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=8.3$ , 1.8 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 3.64 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 3.56 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 2.98 (dt, $J=13.9$ , 6.8 Гц, 1H), 1.88 (br. s., 4H), 1.85-1.77 (m, 8H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.26-1.18 (m, 6H)
387	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.83-7.77 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.53 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.48-7.11 (m, 4H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.97 (dt, $J=13.7$ , 7.0 Гц, 1H), 1.91-1.75 (m, 12H), 1.45-1.47 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H)
388	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.16 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.45 (dd, $J=8.3$ , 2.3 Гц, 1H), 8.00 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.61 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.96 (dt, $J=13.7$ , 7.0 Гц, 1H), 1.91-1.74 (m, 12H), 1.49-1.40 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 6H)
389	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.02 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.93 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.60 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 3.67 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 3.58 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 2.98 (dt, $J=13.7$ , 7.0 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 12H), 1.46 (d, $J=10.5$ Гц, 3H), 1.48 (d, $J=9.5$ Гц, 3H), 1.25-1.18 (m, 6H)
390	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.79 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.54 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 3.59 (d, $J=12.5$ Гц, 2H), 2.98 (dt, $J=13.9$ , 6.8 Гц, 1H), 1.93-1.75 (m, 12H), 1.46 (d, $J=8.0$ Гц, 6H), 1.25-1.18 (m, 6H)
391	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.91 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0$ , 2.5 Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.66 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 3.56 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (dt, $J=13.7$ , 7.0 Гц, 1H), 1.93-1.77 (m, 12H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.25-1.18 (m, 6H)
392	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.73 (d, $J=8.0$ Гц, 3H), 7.69 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.65 (d, $J=14.1$ Гц, 1H), 3.55 (d, $J=14.1$ Гц, 1H), 2.98 (dt, $J=13.7$ , 7.0 Гц,

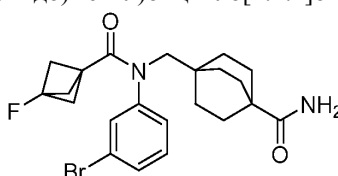
	1H), 1.93-1.76 (m, 12H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H) (3 протона скрыты под растворителем)
393	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.80 (s, 2H), 8.37 (d, J=7.5 Гц, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 3.61 (d, J=15.6 Гц, 2H), 2.97 (dt, J=13.7, 7.0 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88 (br. s., 5H), 1.85-1.75 (m, 7H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H)
394	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.84 (s, 2H), 8.37 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 3.65 (d, J=15.6 Гц, 2H), 2.97 (dt, J=13.7, 7.0 Гц, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 12H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.28-1.18 (m, 9H)
395	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68 (s, 2H), 8.30 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.17 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.27 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.64 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 2.97 (dt, J=13.9, 6.8 Гц, 1H), 1.93-1.75 (m, 12H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.39 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.26-1.18 (m, 6H)

Пример 396.

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

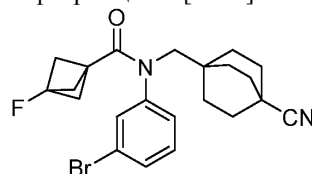


Стадия А. Промежуточное соединение 396А. Получение 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



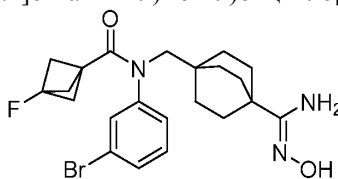
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 357С (1,65 г, 3,66 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли хлорид аммония (235 мг, 4,40 ммоль), ТЕА (1,5 мл, 10,99 ммоль) и BOP (1,78 г, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 3,56 ммоль, выход 97%). MS (ESI) 450 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 396В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



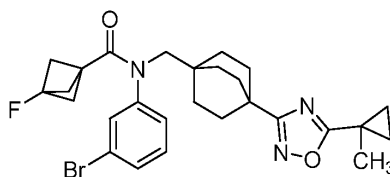
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 396А (1,6 г, 3,56 ммоль) в пиридине (15 мл) охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли TFAA (2,51 мл, 17,80 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 1,97 ммоль, выход 55%) в виде бледно-коричневой смолистой жидкости. MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 396С. Получение (Е)-N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(N'-гидроксикарбамидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 227F, путем замены промежуточного соединения 396В там, где это необходимо (820 мг, 1,766 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 464 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 396D. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



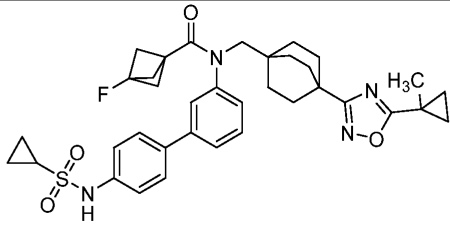
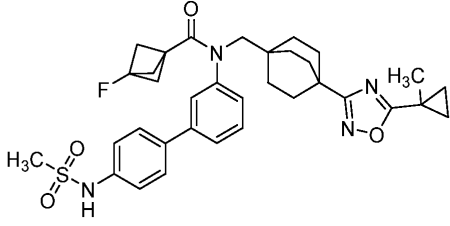
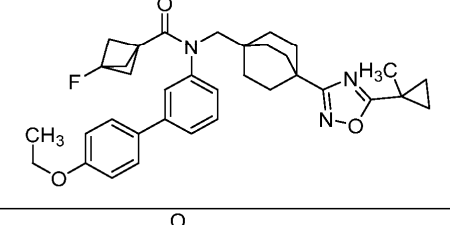
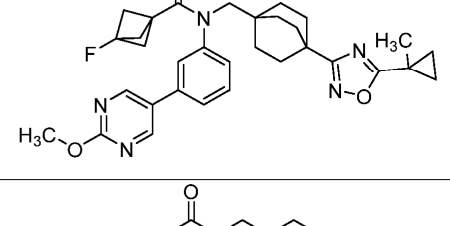
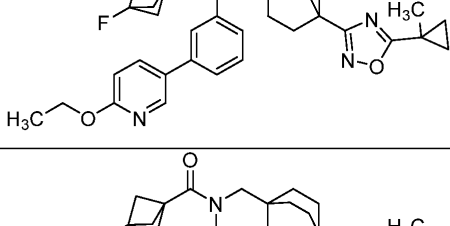
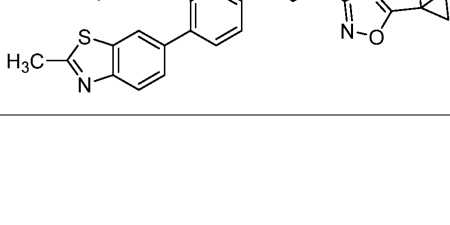
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (850 мг, 1,608 ммоль, выход 91%), в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 528 (M+H).

Стадия E. Пример 396. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 396D и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (20,7 мг, 0,035 ммоль, выход 62%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (s, 2H), 7.82 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.8 Гц, 1H), 4.43 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.85 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.78-1.58 (m, 6H), 1.53-1.30 (m, 12H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.11-0.96 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 46. MS (ESI) 572 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 396D и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

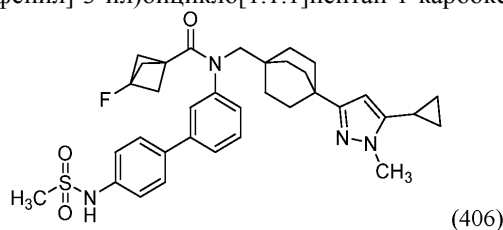
Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
397		645	183
398		619	93
399		570	58
400		558	51
401		571	42
402		597	35

403		568	100
404		596	221
405		592	53
397	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.87 (s, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.52 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.36(d, $J$ = 8.6 Гц, 3H), 3.59 (d, $J$ = 17.9 Гц, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.77-1.63 (m, 6H), 1.45 (s, 8H), 1.27-1.18 (m, 3H), 1.08-1.01 (m, 2H), 1.01-0.90(m, 4H)		
398	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.89 (s, 1H), 7.74 (d, $J$ = 8.8 Гц, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.53(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 3.59 (d, $J$ = 12.5 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 9H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.08-0.99(m, 2H)		
399	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.73-7.56 (m, 4H), 7.50 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.10-6.94 (m, 2H), 4.09 (q, $J$ = 7.0 Гц, 2H), 3.69-3.47 (m, 2H), 1.86(d, $J$ = 9.5 Гц, 6H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 9H), 1.36 (t, $J$ = 7.0 Гц, 3H), 1.28-1.19(m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H).		
400	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, $J$ = 9.0 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.77-1.57 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.07-0.98(m, 2H)		
401	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.56 (d, $J$ = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (dd, $J$ = 8.6, 2.7		

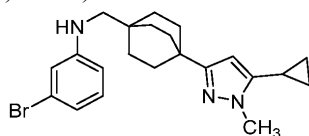
	Гц, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Гц, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Гц, 1H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.59 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 9H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.27-1.18 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 2H)
402	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.57-1.30 (m, 9H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 2H)
403	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.54-1.31 (m, 9H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.16-0.93 (m, 6H)
404	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 2H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.86 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.77-1.57 (m, 6H), 1.56-1.31 (m, 9H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)
405	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.88-7.77 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 6H), 1.56-1.29 (m, 9H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H)

Пример 406.

N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

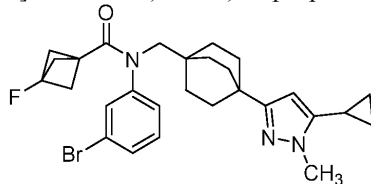


Стадия А. Промежуточное соединение 406А. Получение 3-бром-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 124Е там, где это необходимо (130 мг, 0,298 ммоль, выход 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 416 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 406В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 406А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (100 мг, 0,180 ммоль, выход 57%), в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 526

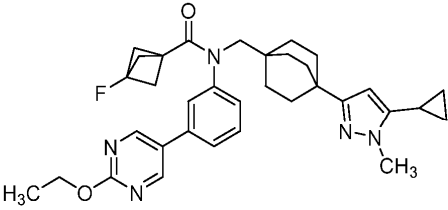
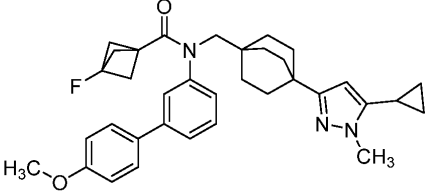
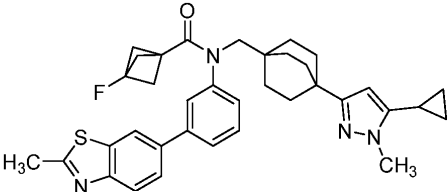
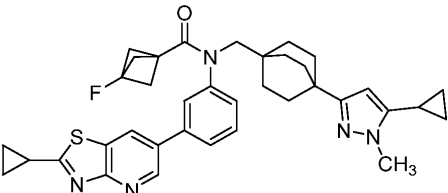
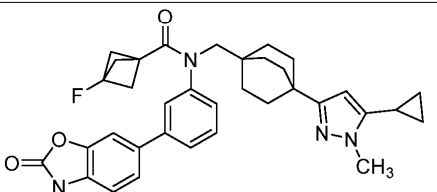
(M+H).

Стадия С. Пример 406. Получение N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 406В и (4-(метилсульфонамидо)фенил)бороновой кислоты там, где это необходимо (203 мг, 0,032 ммоль, выход 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (br. s., 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Гц, 3H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (d, J=11.5 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 6H), 1.40-1.38 (m, 6H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 203. MS (ESI) 618 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 406В и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

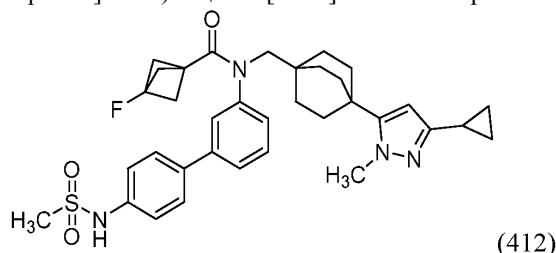
Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
407		570	209
408		554	160
409		595	73
410		622	465
411		581	144
407	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.00 (s, 2H), 7.79 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.76 (d,		



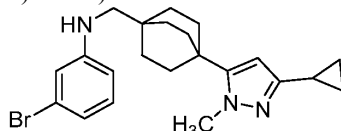
	$J = 8.1$ Гц, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 7H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 6H), 1.38-1.35 (m, 9H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H).
408	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.72-7.62 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 6H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.40-1.38 (m, 6H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.55-0.52 (m, 2H).
409	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.40 (d, $J = 5.9$ Гц, 6H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 2H).
410	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.98 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 6H), 1.48-1.28 (m, 8H), 1.28-1.19 (m, 2H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.57-0.46 (m, 2H).
411	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.76 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 6H), 1.39 (d, $J = 6.1$ Гц, 6H), 0.94-0.81 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H).

Пример 412.

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

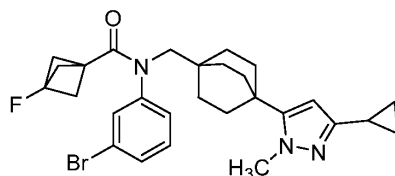


Стадия А. Промежуточное соединение 412А. Получение 3-бром-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 126В там, где это необходимо (140 мг, 0,321 ммоль, выход 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 414 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 412В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 412А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (100 мг, 0,180 ммоль, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 528 (M+H).

Стадия С. Пример 412. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 412В и (4-(метилсульфонамидо)фенил)бороновой кислоты там, где это необходимо (5,3 мг, 8,59 мкмоль, выход 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58-5.56 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 6H), 1.77-1.60 (m, 7H), 1.45- 1.42 (m, 6H), 0.76-0.72 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 105. MS (ESI) 617 (M+H).

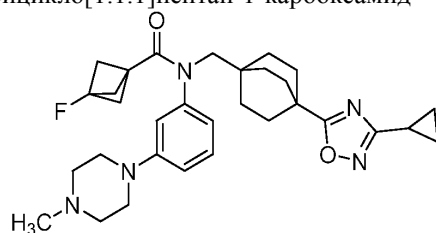
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 412В и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
413		570	192
414		554	85
415		595	125
413	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 1.1 Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 1.89-1.85(m, 6H), 1.77-1.58 (m, 7H), 1.56-1.29 (m, 9H), 0.75-0.72 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 2H).		

414	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.47 (m, 2H), 1.87-1.81 (s, 6H), 1.76-1.59 (m, 7H), 1.45-1.41 (m, 6H), 0.76-0.73 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H).
415	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.91-1.73 (m, 6H), 1.73-1.65 (m, 7H), 1.50-1.44 (m, 6H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H).

Пример 416.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(416)

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 246В (20 мг, 0,039 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1-метилпиперазин (7,79 мг, 0,078 ммоль), трет-бутоксид натрия (11 мг, 0,117 ммоль) и Xantphos (4,5 мг, 7,78 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,56 мг, 3,89 мкмоль) и флакон (флакон для сброса давления) герметично закрывали в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 10$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий (колонка. Waters XBridge C18, 150 мм $\times$ 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А. 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В. 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент. 5-минутное удерживание при 20% В, 20-58% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В;

скорость потока 15 мл/мин; температура колонки  $25^\circ\text{C}$ ). Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 5,62 мкмоль, выход 14%).

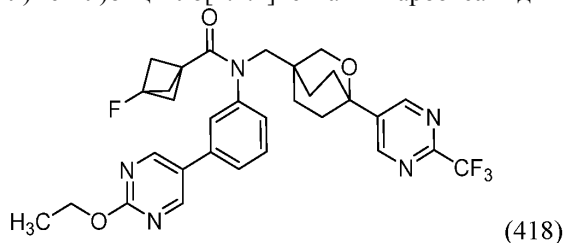
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.26 (t,  $J=8.1$  Гц, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.33- 2.29 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.86-1.44 (m, 12H), 1.43-1.40 (m, 6H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1058. MS (ESI) 534 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 416, путем замены промежуточного соединения 246В и соответствующих аминов.

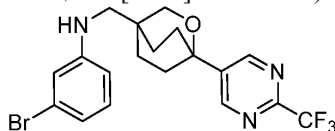
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
417		520	207
417	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.28 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 2.1 Гц, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 12H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H).		

Пример 418.

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



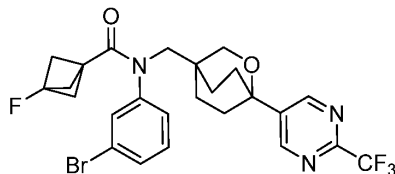
Стадия А. Промежуточное соединение 418А. Получение 3-бром-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 181Е там, где это необходимо (130 мг, 0,270 ммоль, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (s, 2H), 7.00 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.80 (t, J=2.0 Гц, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 5.83 (t, J=5.8 Гц, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.91 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H). MS (ESI) 443 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 418В. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 418А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (130 мг, 0,234 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества.

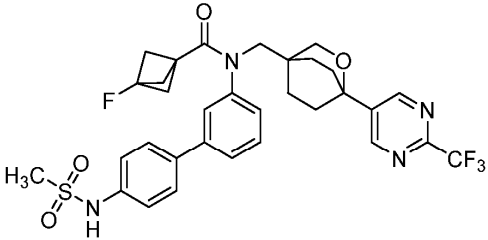
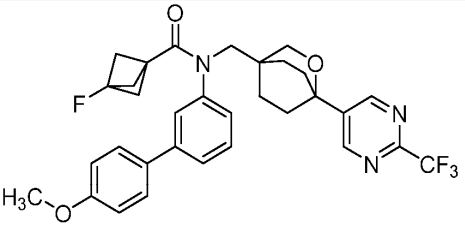
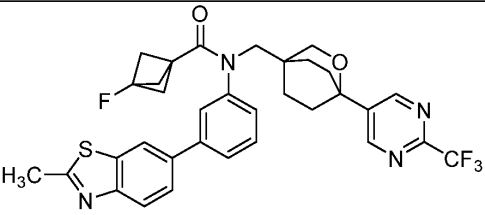
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (s, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.59 (d, J=14.1 Гц, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.89 (br. s., 8H), 1.68 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 2H). MS (ESI) 556 (M+H).

Стадия С. Пример 418. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((1-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 418В и соответствующего галогенида там, где это необходимо (17 мг, 0,028 ммоль, выход 62%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (d, J=7.3 Гц, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.66 (d, J=13.2 Гц, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 8H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.63 (d, J=9.3 Гц, 2H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2038. MS (ESI) 598 (M+H).

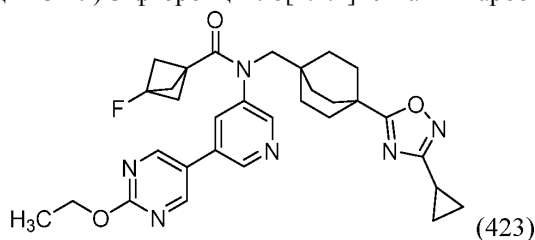
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 418В и соответствующих боронатов/бороновых кислот.

Пр. No.	Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
419		645	523
420		582	802
421		623	2172

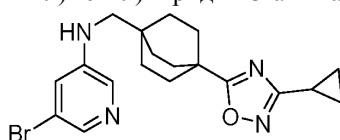
422		596	1517
419	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.87 (br. s., 1H), 9.01 (s, 2H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.59-7.48(m, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 3.10 -2.96 (m, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 8H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H)		
420	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 7.79-7.62 (m, 4H), 7.53 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.89 (d, J = 8.6 Гц, 8H), 1.73 (br. s., 2H), 1.64 (d, J = 7.3 Гц, 2H)		
421	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 8.48 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.74 (br. s., 2H), 1.63 (br. s., 2H)		
422	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 7.79-7.58 (m, 4H), 7.52 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.89 (d, J = 8.6 Гц, 8H), 1.72 (br. s., 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0Гц, 3H)		

Пример 423.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиридин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

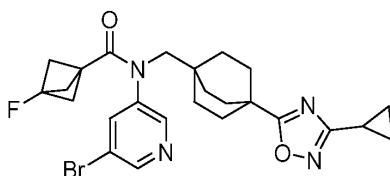


Стадия А. Промежуточное соединение 423А. Получение 5-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-3-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 5-бромпиридин-3-амина и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (300 мг, 0,744 ммоль, выход 43%). MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 423В. Получение N-(5-бромпиридин-3-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 423А (300 мг, 0,744 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбовую кислоту (116 мг, 0,893 ммоль), а затем пиридин (0,301 мл, 3,72 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (0,139 мл, 1,488 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,361 ммоль, выход 48%). MS (ESI) 515 (M+H).

Стадия С. Пример 423. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипириимидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 423В и (2-этоксипириимидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (9,3 мг, 0,017 ммоль, выход 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 2H), 8.99 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.68 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 8.32 (t,  $J=2.2$  Гц, 1H), 4.44 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 3.71 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.85-1.66 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.38 (t,  $J=7.1$  Гц, 3H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) 238. MS (ESI) 559 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 423В и соответствующих боронатов.

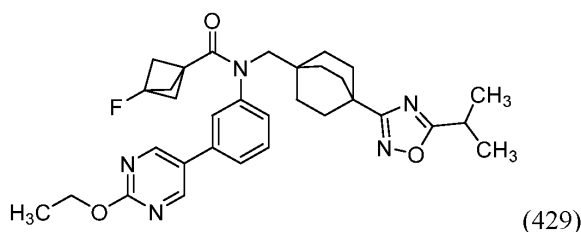
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR $\text{EC}_{50}$ (нМ)
424		557	483
425		584	198
426		558	417

427		606	671
428		583	3549
424	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.16-7.01 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.84-1.58 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 6H), 1.38-1.29 (m, 3H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.90-0.76 (m, 2H)		
425	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 13.7 Гц, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.94-2.78 (m, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.85-1.66 (m, 6H), 1.59-1.31 (m, 6H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 2H)		
426	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.85-1.57 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.91-0.77 (m, 2H)		
427	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (t, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 7.90-7.75 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.45-7.27 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 3.06 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.90 (br. s., 5H), 1.85 -1.58 (m, 7H), 1.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H)		
428	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 2H), 9.15 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (t, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.87-1.60 (m, 6H), 1.60-1.32 (m, 6H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.89 -0.78 (m, 2H)		

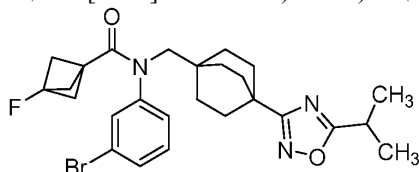
Пример 429.

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)бicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид





Стадия А. Промежуточное соединение 429А. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



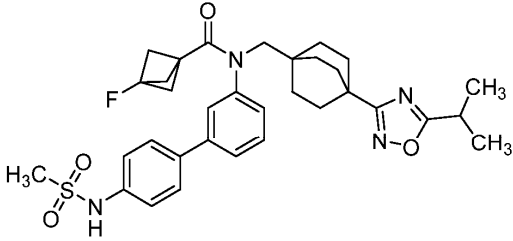
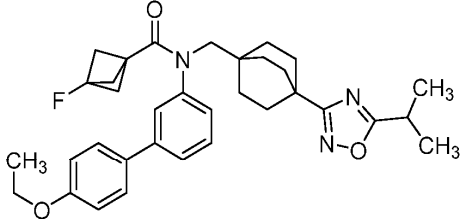
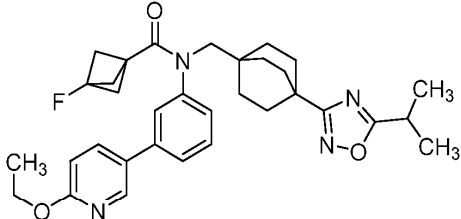
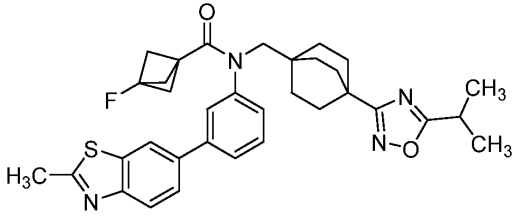
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (190 мг, 0,368 ммоль, выход 85%). MS (ESI) 516 (M+H).

Стадия В. Пример 429. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 429А и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (10,5 мг, 0,019 ммоль, выход 39%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 2H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57(t, J=7.8 Гц, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.63 (br. s., 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.20 (dt, J=13.9, 7.0 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.32-1.24 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 46. MS (ESI) 560 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 429А и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

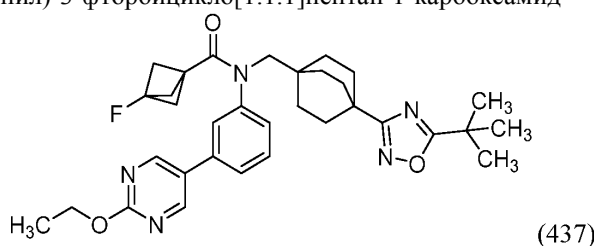
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
430		607	40
431		558	25
432		559	51
433		585	37

434		556	57
435		584	240
436		580	46
430	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.53(t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.40-7.23 (m, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 11.5 Гц, 2H), 3.20 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.0 Гц, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.58 (m, 6H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.31-1.20 (m, 6H)		
431	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.74-7.58 (m, 4H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 4.09 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.57-1.39 (m, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H), 1.31 -1.23 (m, 6H)		
432	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.83 -7.62 (m, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.37 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 3.20 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.0 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 6H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H), 1.31-1.20 (m, 6H)		
433	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 13.0 Гц, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 1H), 3.19 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.1 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.75 (t, <i>J</i>		

	= 7.7 Гц, 6H), 1.47 (d, $J = 5.1$ Гц, 6H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Гц, 6H)
434	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.70-3.47 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 6H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.18-0.89 (m, 4H)
435	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 2H), 8.01 (t, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 1.47 (d, $J = 4.6$ Гц, 3H), 1.32-1.24 (m, 6H)
436	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.88-7.77 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 3.63 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.20 (dt, $J = 13.9, 7.0$ Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.81-1.61 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 9.5$ Гц, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H)

Пример 437.

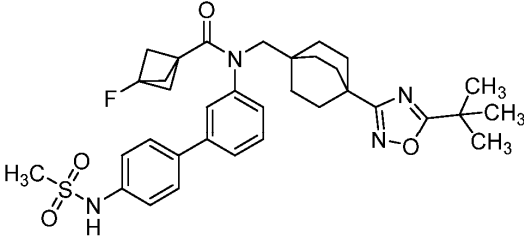
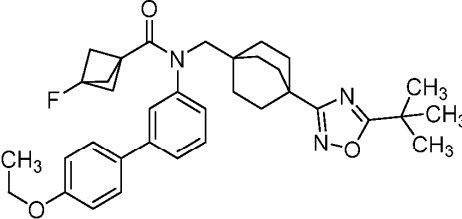
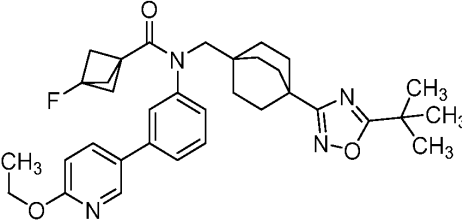
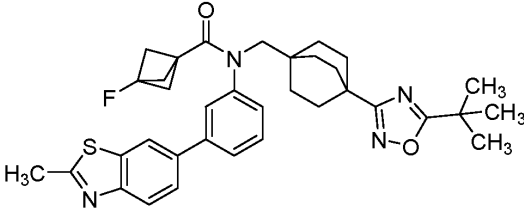
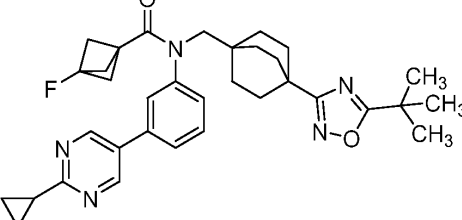
N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

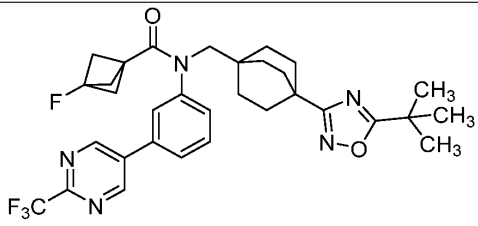
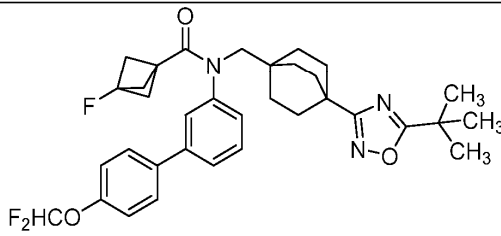
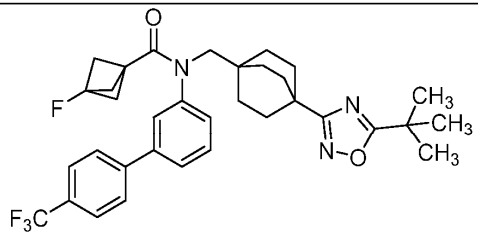


Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 194G и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (12,9 мг, 0,022 ммоль, выход 47%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.57 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.43 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 4.43 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 3.60 (d,  $J=18.8$  Гц, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.57-1.40 (m, 6H), 1.38 (t,  $J=7.1$  Гц, 3H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 39. MS (ESI) 574 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 194G и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

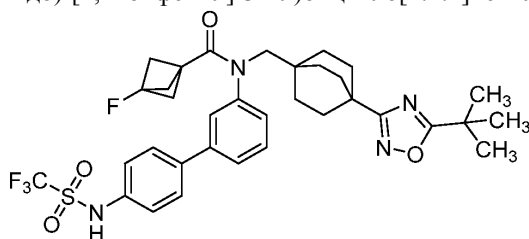
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
438		621	46
439		572	70
440		573	103
441		599	68
442		570	71

443		598	357
444		594	61
445		596	719
438	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.89 (s, 1H), 7.74 (d, $J$ = 8.6 Гц, 2H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.53(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 3.60 (d, $J$ = 8.3 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.81-1.63 (m, 6H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.37-1.26 (m, 9H)		
439	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.76-7.56 (m, 4H), 7.50 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 7.04 (d, $J$ = 8.8 Гц, 2H), 4.09 (q, $J$ = 7.0 Гц, 2H), 3.59 (d, $J$ = 6.8 Гц, 2H), 1.86(d, $J$ = 9.3 Гц, 6H), 1.79-1.58 (m, 6H), 1.57-1.39 (m, 6H), 1.39-1.26 (m, 12H)		
440	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.56 (d, $J$ = 2.0 Гц, 1H), 8.10 (dd, $J$ = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.79 -7.63 (m, 2H), 7.53 (t, $J$ = 8.2 Гц, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 1H), 4.37 (q, $J$ = 7.1 Гц, 2H), 3.60 (d, $J$ = 5.4 Гц, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 12H)		
441	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.46 (d, $J$ = 1.7 Гц, 1H), 8.00 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 7.86 (dd, $J$ = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.57 (t, $J$ = 7.7 Гц, 1H), 7.40 (d, $J$ = 7.3 Гц, 1H), 3.68 (d, $J$ = 13.9 Гц, 1H), 3.56 (d, $J$ = 13.4 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.75 (t, $J$ = 7.8 Гц, 6H), 1.47 (d, $J$ = 5.6 Гц, 6H), 1.33 (s, 9H)		

442	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.79 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 7.58(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.1 Гц, 1H), 3.60 (d, $J$ = 12.0 Гц, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.14-1.01 (m, 4H)
443	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 2H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (d, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.67(t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.58 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 1.86(s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
444	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.88-7.76 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.54 (t, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 7.1, 1.2 Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.81-1.60 (m, 6H), 1.46 (d, $J$ = 9.5 Гц, 6H), 1.33 (s, 9H)
445	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.07-7.93 (m, $J$ = 8.3 Гц, 2H), 7.91-7.82 (m, $J$ = 8.3 Гц, 2H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.60 (t, $J$ = 8.2 Гц, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)

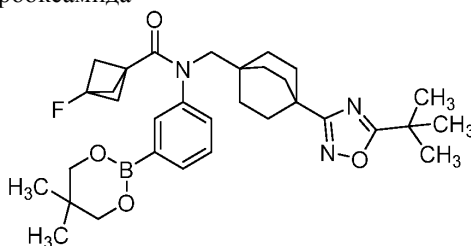
Пример 346.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(446)

Стадия А. Промежуточное соединение 446А. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149С, путем замены промежуточного соединения 194G там, где это необходимо (270 мг, 0,480 ммоль, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 496 (M+H) (масса борновой кислоты).

Стадия В. Пример 446. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4'-(трифторметил)сульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 446А и соответствующего галогенида там, где это необходимо (4,7 мг, 7,64 мкмоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J$ =8.8 Гц, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.54 (t,  $J$ =7.8 Гц, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.46 (d,  $J$ =5.6 Гц, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 225. MS (ESI) 675 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения

по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 446А и соответствующих арил/гетероарилгалогенидов.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
447		585	87
448		649	277
449		600	98
450		560	68
451		574	47
452		596	17
453		558	34

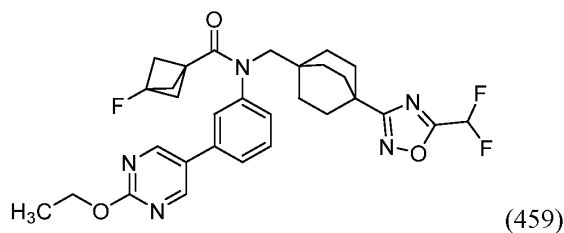


454		544	31
455		595	17
456		556	106
457		608	144
458		626	251
447	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.76 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 3.55 (d, J = 13.9 Гц, 1H), 2.01-1.79 (m, 6H), 1.78-1.67 (m, 6H), 1.45 (d, J = 4.4 Гц, 6H), 1.33 (s, 9H)		
448	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.93 (s, 1H), 7.77-7.58 (m, 4H), 7.52 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Гц, 3H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.28 (dt, J = 13.6, 6.8 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.33 (s,		

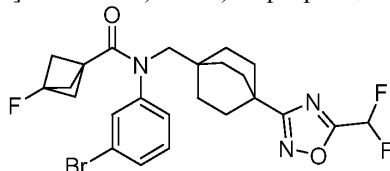
	9H), 1.29-1.20 (m, 6H)
449	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.97-7.75 (m, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-1.57 (m, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
450	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.18 (t, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 9H)
451	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.23-8.13 (m, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 4.27 (q, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 3.65 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 9H), 1.33 (s, 9H)
452	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 7.69-7.51 (m, 3H), 3.65 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.87 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
453	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.84 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 8.26 (t, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 9H), 1.28-1.22 (m, 3H)
454	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.81 (s, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 17.9 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 6H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 9H)
455	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 2.7 Гц, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Гц, 1H), 7.63-7.20 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.88 (br. s., 6H), 1.79-1.65 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H).
456	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.76-7.58 (m, 4H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 11.2 Гц, 2H), 2.66 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 1.88-1.85 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H).
457	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H),
	7.61 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.89-1.84 (m, 6H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.33 (s, 9H).
458	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.93-7.79 (m, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 6H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 11H), 1.25 (dt, <i>J</i> = 7.5, 2.8 Гц, 2H).

Пример 459.

N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 459А. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (160 мг, 0,305 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 524 (M+H).

Стадия В. Пример 459. Получение N-((4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 459А и (2-этоксипиридин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (8,7 мг, 0,014 ммоль, выход 29%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 2H), 7.82 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.0 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 192. MS (ESI) 568 (M+H).

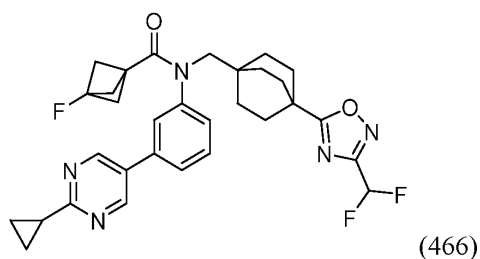
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 459А и соответствующих бороновых кислот/сложных эфиров.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
460		615	338
461		566	603
462		593	107

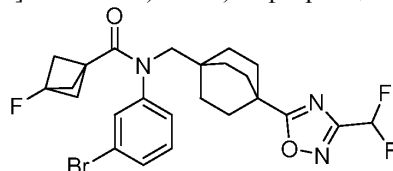
463		564	215
464		592	654
465		588	180
460	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 3.61 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 12H), 1.49 (d, J = 8.3 Гц, 6H)		
461	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.78-7.59 (m, 4H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.0 Гц, 2H), 1.96-1.70 (m, 12H), 1.49 (d, J = 8.6 Гц, 6H), 1.39-1.29 (m, 3H)		
462	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.46 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.9 Гц, 1H), 3.57 (d, J = 14.2 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.98-1.70 (m, 12H), 1.50 (d, J = 5.4 Гц, 6H)		
463	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.04 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 12H), 1.57-1.33 (m, 6H), 1.21-0.96 (m, 4H)		
464	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.51-7.33 (m, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 1.97-1.71 (m, 12H), 1.58-1.34 (m, 6H)		
465	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87-7.78 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 6.8, 1.7 Гц, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 12H), 1.57-1.37 (m, 6H)		

Пример 466.

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 466А. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 357С и (Е)-2,2-дифтор-N'-гидроксиацетимида там, где это необходимо (200 мг, 0,381 ммоль, выход 57%) в виде белой смолистой жидкости. MS (ESI) 524 (M+H).

Стадия В. Пример 466. Получение N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 466А и 2-циклопропил-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пиримидина там, где это необходимо (4,1 мг, 6,55 мкмоль, выход 14%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.53-7.35 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.97-1.69 (m, 12H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.21-0.96 (m, 4H).

FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 349. MS (ESI) 564 (M+H).

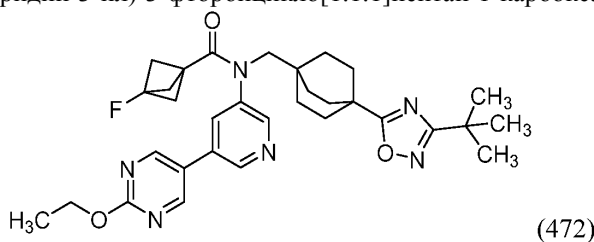
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 466А и соответствующих арил/гетероарилборонатов.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
467		592	2110
468		588	184
469		615	654
470		568	164

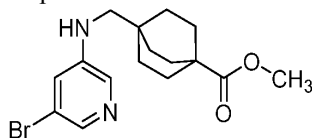
471		593	135
467	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 2H), 8.02 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 1H), 1.99-1.76 (m, 12H), 1.58-1.36 (m, 6H)		
468	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.90-7.77 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 3.62 (d, J = 16.9 Гц, 2H), 2.02-1.75 (m, 12H), 1.50 (d, J = 9.3 Гц, 6H)		
469	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 3.61 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.87 (d, J = 9.5 Гц, 12H), 1.62-1.39 (m, 6H)		
470	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (s, 2H), 7.82 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.73-3.48 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 12H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J = 7.0 Гц, 3H)		
471	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.46 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.48-7.19 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.04-1.78 (m, 12H), 1.51 (d, J = 5.4 Гц, 6H)		

Пример 472.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

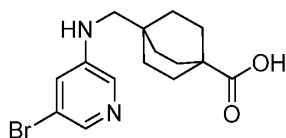


Стадия А. Промежуточное соединение 472А. Получение метил 4-(((5-бромпиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



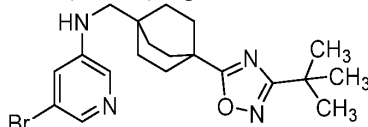
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 5-бромпиридин-3-амина и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо (800 мг, 2,061 ммоль, выход 36%). MS (ESI) 353 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 472В. Получение 4-(((5-бромпиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



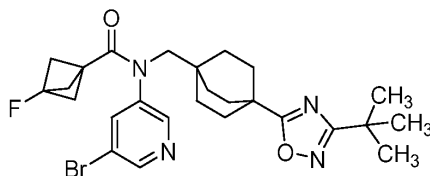
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 472A (1 г, 2,83 ммоль) в THF добавляли метанол (5 мл), воду (2,5 мл), а затем LiOH (0,40 г, 16,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали, разбавляли водой (10 мл), подкисляли водным 1,5 N раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 2,04 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 339 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 472С. Получение 5-бром-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-3-амин



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 472В и (Е)-N'-гидроксипивалимидамида там, где это необходимо. (600 мг, 1,431 ммоль, выход 69%). MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 472D. Получение N-(5-бромпиридин-3-ил)-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 323В, путем замены промежуточного соединения 472С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (300 мг, 0,564 ммоль, выход 53%). MS (ESI) 531. (M+H).

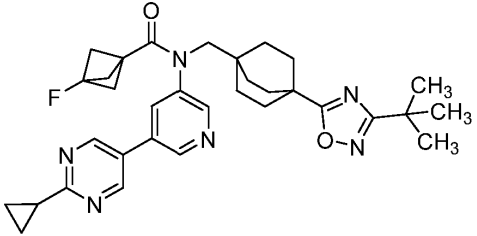
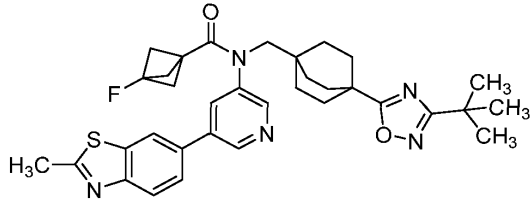
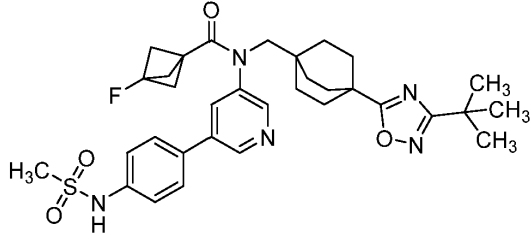
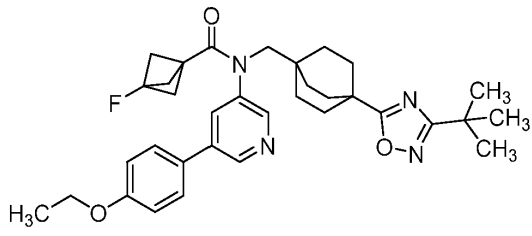
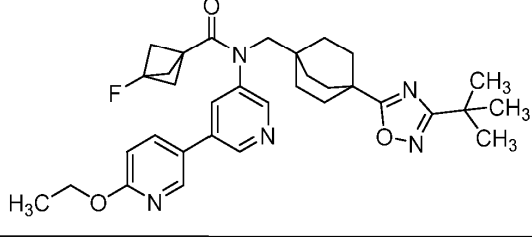
Стадия E. Пример 472. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 472D и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (19,1 мг, 0,033 ммоль, выход 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (s, 2H), 8.99 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.44 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 1.91 (br. s., 5H), 1.87-1.68 (m, 7H), 1.54-1.33 (m, 9H), 1.33-1.09 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 758. MS (ESI) 575 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 472D и соответствующих боронатов.

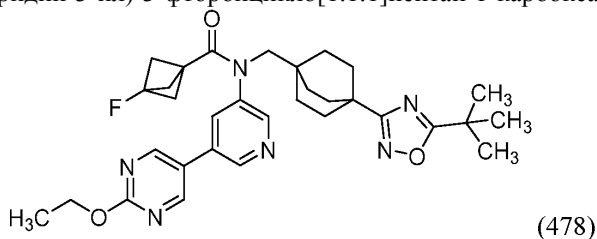


Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
473		571	501
474		600	541
475		622	1596
476		573	560
477		574	485
473	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 2H), 9.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.90 (br. s., 5H), 1.87-1.57 (m, 7H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.34-1.19 (m, 9H), 1.16-1.03 (m, 4H)		
474	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.30 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.0 Гц, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.85 (s, 3H),		

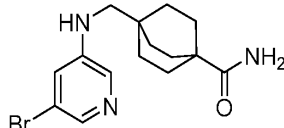
	1.90 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.57-1.45 (m, 5H), 1.42 (br. s., 1H), 1.35-1.17 (m, 9H)
475	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (t, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 7.91-7.76 (m, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 7.44-7.28 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 3.06 (s, 3H), 1.90 (br. s., 5H), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.57-1.35 (m, 6H), 1.34-1.15 (m, 9H)
476	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 7.15-7.00 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 4.11 (q, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.87-1.64 (m, 6H), 1.47 (br. s., 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H), 1.30-1.10 (m, 9H)
477	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Гц, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 5H), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Гц, 3H), 1.31-1.11 (m, 9H)

Пример 478.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

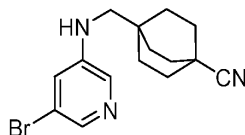


Стадия А. Промежуточное соединение 478А. Получение 4-(((5-бромпиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 144А, путем замены промежуточного соединения 472В хлорида аммония там, где это необходимо (199 мг, 0,59 ммоль, выход 100%). MS (ESI) 338 (M+H).

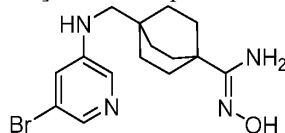
Стадия В. Промежуточное соединение 478В. Получение 4-(((5-бромпиридин-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 478А (200 мг, 0,591 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли имидазол (403 мг, 5,91 ммоль), а затем POCl<sub>3</sub> (0,331 мл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в колотый лед. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,31 ммоль, выход 52%). MS (ESI) 320 (M+H).

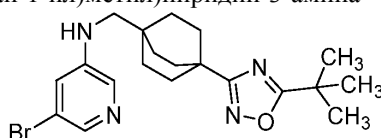
Стадия С. Промежуточное соединение 478С. Получение (Z)-4-(((5-бромпиридин-3-

ил)аминометил)-N'-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксимидамида



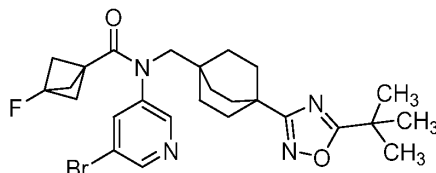
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 478B там, где это необходимо (100 мг, 0,275 ммоль, выход 88%). MS (ESI) 353 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 478D. Получение 5-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-3-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1A, путем замены промежуточного соединения 478C и соответствующей кислоты там, где это необходимо (90 мг, 0,22 ммоль, выход 76%). MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 478E. Получение N-(5-бромпиридин-3-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 423B, путем замены промежуточного соединения 478D и соответствующей кислоты там, где это необходимо (80 мг, 0,104 ммоль, выход 48%). MS (ESI) 531 (M+H).

Стадия F. Пример 478. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 478E и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (19,3 мг, 0,034 ммоль, выход 59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (s, 2H), 8.99 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.34 (t, J=2.1 Гц, 1H), 4.44 (q, J=6.9 Гц, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.52 (d, J=12.7 Гц, 1H), 1.90 (d, J=9.0 Гц, 6H), 1.81-1.64 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1095. MS (ESI) 575 (M+H).

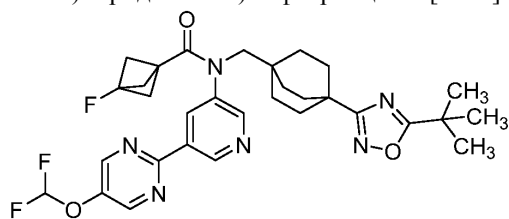
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 478E и соответствующих боронатов.

Пр. No.	Структура	MS (ESI)	FXR EC <sub>50</sub>
		(M+H)	(нМ)
479		586	367
480		627	988
481		622	580
482		573	322
483		595.1	255
484		600	344
479	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.76 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.60 (d,		

	$J = 2.2$ Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 1.88 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 6H), 1.46 (br. s., 6H), 1.33 (s, 9H)
480	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.07 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 9.04 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.38 (t, $J = 2.2$ Гц, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.64 (td, $J = 8.4, 3.9$ Гц, 1H), 1.93 (br. s., 6H), 1.82-1.61 (m, 6H), 1.54-1.39 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 11H), 1.29-1.22 (m, 2H)
481	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.96 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.60 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92-7.72 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.43-7.27 (m, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.71 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 3.06 (s, 3H), 1.90 (br. s., 6H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
482	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.88 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.56 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.23-8.08 (m, 1H), 7.89-7.66 (m, 2H), 7.17-7.00 (m, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.10 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.57-1.39 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 12H)
483	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.93 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.64 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.31-8.17 (m, 1H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.44-7.15 (m, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.54 (br. s., 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.81-1.61 (m, 6H), 1.58-1.38 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
484	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.56 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.30 (t, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.55 (br. s., 1H), 2.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.81-1.59 (m, 6H), 1.46 (br. s., 6H), 1.33 (s, 9H)

Пример 485.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



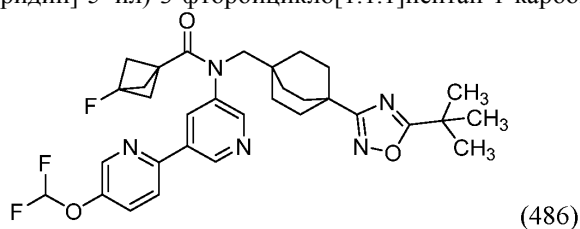
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 478E (20 мг, 0,038 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли 5-(дифторметокси)-2-(триметилстаннил)пиримидин (12 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли тетралис (4,35 мг, 3,76 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ-ацетатом аммония; градиент: удерживание 0 минут при 20% В, 20-80% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока 15 мл/мин; температура колонки 25°C). Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (1,2 мг, 1,97 мкмоль, выход 5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.84 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 8.58 (t,  $J=2.1$  Гц, 1H),

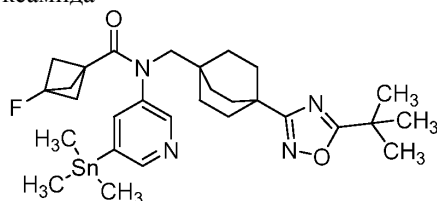
7.64 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 6H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 41. MS (ESI) 597 (M+H).

Пример 486.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 486А. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(5-(триметилстаннил)-пиридин-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 478Е (20 мг, 0,038 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли гексаметилдитин (0,016 мл, 0,075 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен-палладий дихлорид (2,45 мг, 3,76 мкмоль) и реакционный сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, J=20.00 Гц, 2H), 7.94 (s, 1H), 3.54 (d, J=12.00 Гц, 2H), 1.71-1.81 (m, 12H), 1.40-1.43 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 0.42 (s, 9H).

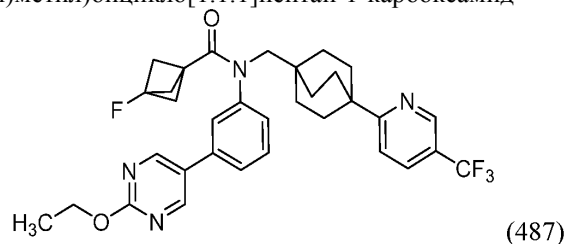
Стадия В. Пример 386. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(5-(дифторметокси)-[2,3'-бипиридин]-5'-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 486А (25 мг, 0,041 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин (18,2 мг, 0,081 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли тетракис (4,69 мг, 4,06 мкмоль) и реакционный сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях. (Колонка. Waters XBridge C18, 150 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-65% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока 15 мл/мин; температура колонки 25°C). Сбор фракций инициировали сигналами МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3,5 мг, 5,88 мкмоль, выход 14%).

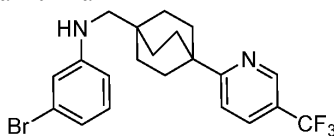
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.72 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J=2.9 Гц, 1H), 8.48 (t, J=2.2 Гц, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 3.1 Гц, 1H), 7.4 (t, J=7.2 Гц, 1H), 3.70 (br. s., 2H), 3.58 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 6H), 1.81-1.64 (m, 6H), 1.56-1.37 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 89. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 487.

N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



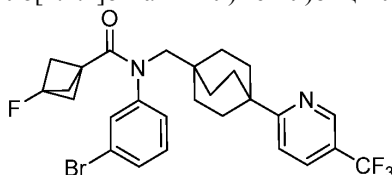
Стадия А. Промежуточное соединение 487А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 185С там, где это необходимо (430 мг, 0,959 ммоль, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91-8.85 (m, 1H), 8.10 (dd,  $J=8.5, 2.5$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.78 (t,  $J=2.3$  Гц, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.79-5.73 (m, 1H), 2.82 (d,  $J=5.5$  Гц, 2H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.63-1.54 (m, 6H). MS (ESI) 439.2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 487В. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 487А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (300 мг, 0,539 ммоль, выход 55%) в виде коричневого твердого вещества.

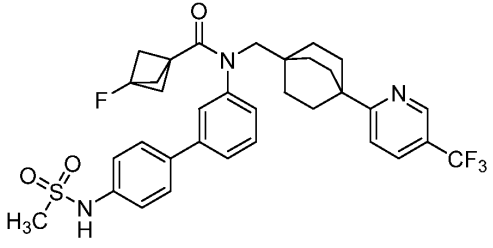
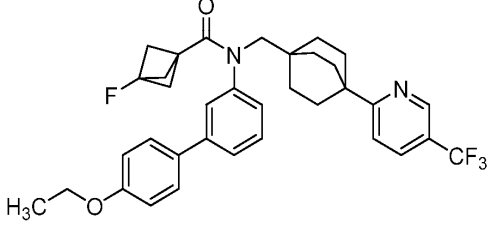
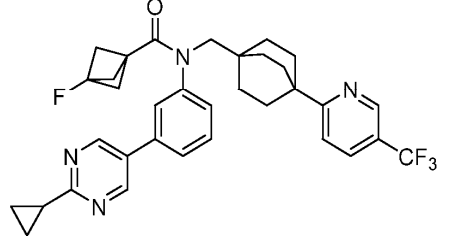
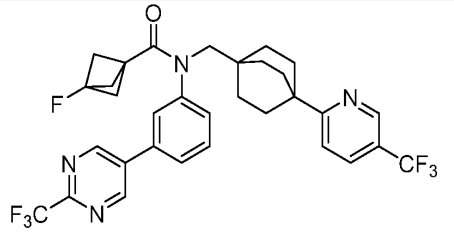
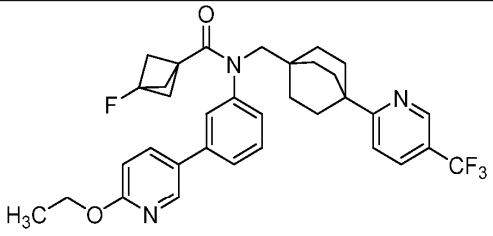
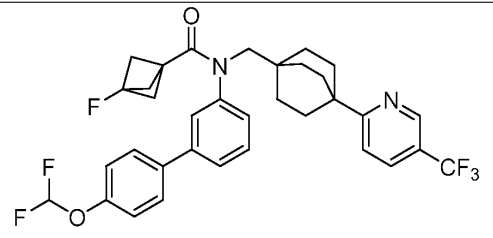
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88-8.82 (m, 1H), 8.08 (dd,  $J=8.5, 2.5$  Гц, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.61 (dt,  $J=7.4, 1.8$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 3.61 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 6H). MS (ESI) 553 (M+H).

Стадия С. Пример 487. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 487В и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-этоксипиримидина там, где это необходимо (18,3 мг, 0,031 ммоль, выход 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.63-7.47 (m, 2H), 7.43 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 4.43 (q,  $J=7.1$  Гц, 2H), 3.76-3.59 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 12H), 1.49 (d,  $J=4.4$  Гц, 6H), 1.38 (t,  $J=7.1$  Гц, 3H). FXR EC50 (нМ) = 418. MS (ESI) 595 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 487В и соответствующих боронатов/бороновых кислот.

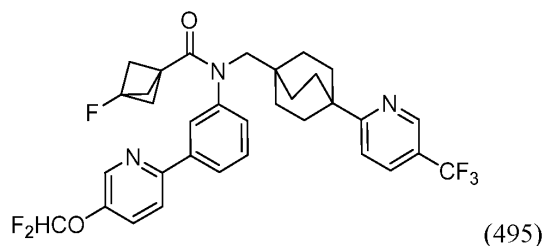
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
488		642	876
489		593	1636
490		591	334
491		619	1632
492		594	567
493		615	552



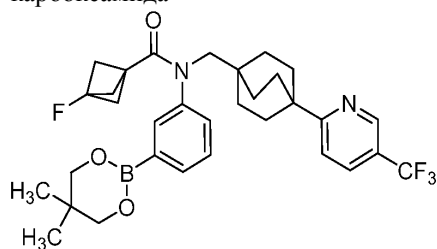
494		581	516
488	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.89 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6$ , 2.2 Гц, 1H), 7.74(d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 3H), 3.62 (d, $J = 11.2$ Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 12H), 1.58-1.35 (m, 6H)		
489	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6$ , 2.4 Гц, 1H), 7.75-7.58 (m, 4H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.62 (d, $J = 10.8$ Гц, 2H), 1.99-1.70 (m, 12H), 1.50 (d, $J = 8.3$ Гц, 6H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H)		
490	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.04 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 12H), 1.49 (br. s., 6H), 1.19-0.95 (m, 4H)		
491	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 2H), 8.93-8.79 (m, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.6$ , 2.0 Гц, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.00-1.73 (m, 12H), 1.49 (d, $J = 4.6$ Гц, 6H)		
492	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.89-8.80 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.62 (d, $J = 12.5$ Гц, 2H), 1.98-1.71 (m, 12H), 1.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 6H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H)		
493	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4$ , 2.1 Гц, 1H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.35-7.14 (m, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 1.98-1.70 (m, 12H), 1.59-1.30 (m, 6H)		
494	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.03 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.3$ , 2.4 Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.05-1.76 (m, 12H), 1.49 (br. s., 6H)		

Пример 495.

N-(3-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 495А. Получение N-(3-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149С, путем замены промежуточного соединения 487В там, где это необходимо (200 мг, 0,311 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

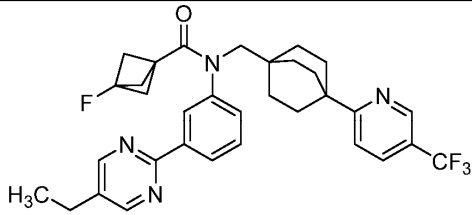
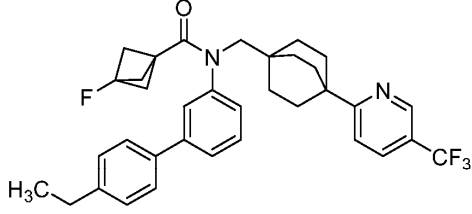
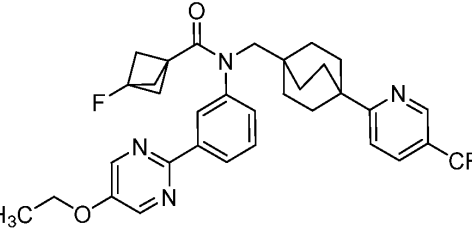
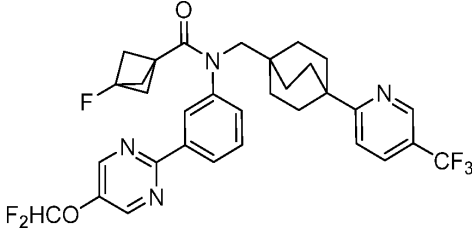
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.65-3.49 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 12H), 1.45 (d,  $J=7.5$  Гц, 6H), 0.96 (s, 6H).

Стадия В. Пример 495. Получение N-(3-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 495А и 2-бром-5-(дифторметокси)пиридина там, где это необходимо (4,6 мг, 7,17 мкмоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 8.62 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 8.18 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 8.13-7.98 (m, 3H), 7.80 (dd,  $J=8.8, 2.9$  Гц, 1H), 7.65-7.20 (m, 4H), 3.65 (br. s., 2H), 1.89 (br. s., 6H), 1.85-1.62 (m, 6H), 1.58-1.35 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 271. MS (ESI) 616 (M+H).

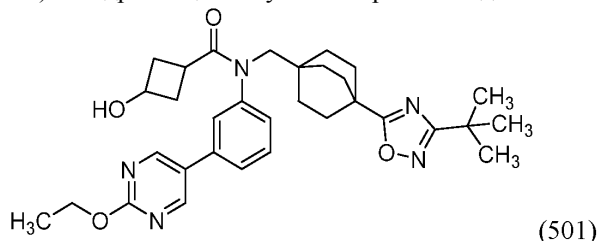
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 495А и соответствующих арил/гетероарилгалогенидов.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
496		579	539
497		577	989
498		595	524
499		617	135

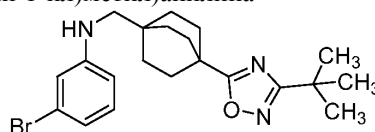
500		581	810
496	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.85 (s, 3H), 8.38 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 3.69 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.90 (br. s., 6H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.58-1.36 (m, 6H), 1.30-1.19 (m, 3H)		
497	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.77-7.61 (m, 4H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 3.62 (d, $J$ = 14.7 Гц, 2H), 2.66 (q, $J$ = 7.6 Гц, 2H), 2.00-1.70 (m, 12H), 1.50 (d, $J$ = 8.3 Гц, 6H), 1.22 (t, $J$ = 7.6 Гц, 3H)		
498	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.84 (d, $J$ = 2.4 Гц, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.31 (d, $J$ = 7.8 Гц, 1H), 8.19 (t, $J$ = 1.7 Гц, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 4.28 (q, $J$ = 6.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.87 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.84-1.62 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.40 (t, $J$ = 7.0 Гц, 3H)		
499	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.93 (s, 2H), 8.84 (d, $J$ = 2.4 Гц, 1H), 8.43-8.33 (m, 1H), 8.25 (t, $J$ = 1.8 Гц, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.72-7.55 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 1.90 (br. s., 5H), 1.86-1.57 (m, 7H), 1.57-1.31 (m, 6H)		
500	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.88-8.81 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.36-8.28 (m, 1H), 8.20 (t, $J$ = 1.8 Гц, 1H), 8.07 (dd, $J$ = 8.9, 2.6 Гц, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 1.88 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 6H), 1.58 -1.39 (m, 6H)		

Пример 501.

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)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамид

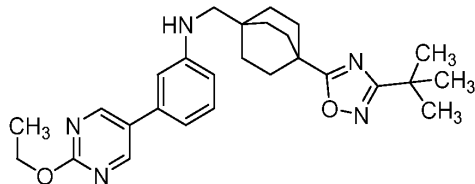


Стадия А. Промежуточное соединение 501А. Получение 3-бром-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 191С там, где это необходимо (1,1 г, 2,445 ммоль, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 418 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 501В. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 501А и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (70 мг, 0,144 ммоль, выход 60%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 462 (M+H).

Стадия С. Пример 501. 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)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 501В и соответствующей кислоты там, где это необходимо (6,6 мг, 0,012 ммоль, выход 17,87%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J=3.2 Гц, 2H), 7.83-7.61 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.39-7.26 (m, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.42 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.71 (br. s., 1H), 3.65 (d, J=4.2 Гц, 2H), 2.45 (d, J=7.8 Гц, 1H), 2.36 (dd, J=10.5, 5.9 Гц, 1H), 1.93 (t, J=8.3 Гц, 2H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.71 (br. s., 1H), 1.53-1.32 (m, 9H), 1.32-1.16 (m, 9H).

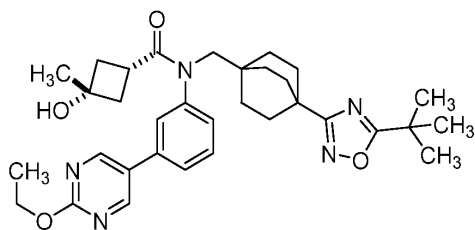
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 501В и соответствующих кислот.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
502		574	689
503		560	1577
504		574	288
505		671	621

506		571	2372
507		628	188
502		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11-8.92 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.52 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.60 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 1.94 (t, J = 7.8 Гц, 4H), 1.87-1.65(m, 6H), 1.55-1.30 (m, 9H), 1.30-1.16 (m, 9H)	
503		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.54 (br. s., 2H), 1.90-1.67 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.51-1.31 (m, 9H), 1.31 -1.16 (m, 9H)	
504		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.12 (t, J = 10.3 Гц, 2H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.51-1.31 (m, 9H), 1.30-1.19 (m, 9H), 0.99 (s, 3H)	
505		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.58 (br. s., 2H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.69 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.33-1.07 (m, 18H)	
506		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.03 (s, 2H), 8.35 (br. s., 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.65 -3.51 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 12H), 1.56-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.31-1.19 (m, 9H).	
507		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.85 (quin, J = 9.0 Гц, 1H), 2.34 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 2.06 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 1.90-1.69 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.37 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.31-1.16 (m, 9H)	

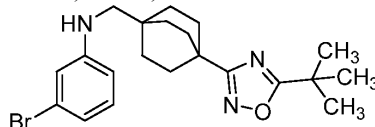
Пример 508.

(цис)-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)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамид



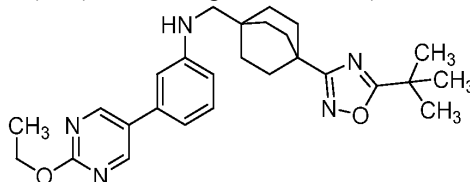
(508)

Стадия А. Промежуточное соединение 508А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо (650 мг, 1,55 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 418 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 508В. 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



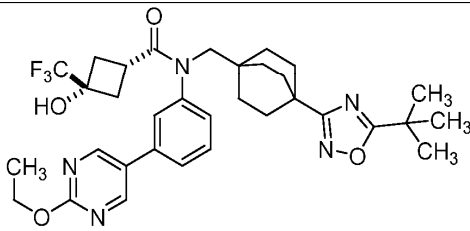
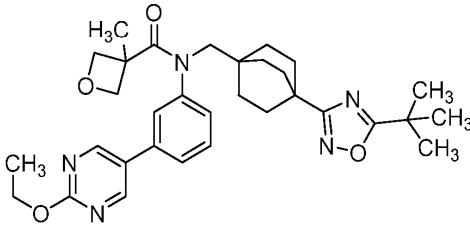
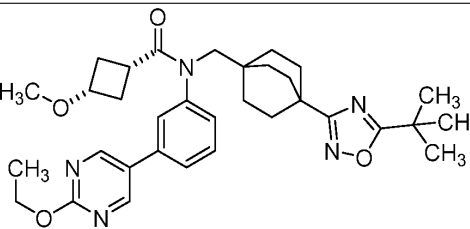
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 508А и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (110 мг, 0,236 ммоль, выход 66%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 462 (M+H).

Стадия С. Пример 508. Получение (цис)-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)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксиамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 508В и соответствующей кислоты там, где это необходимо (12,2 мг, 0,021 ммоль, выход 49%).

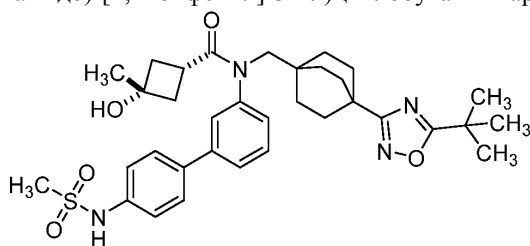
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.53 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.42 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 2.60 (t, J=8.4 Гц, 1H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.61 (br. s., 2H), 1.45-1.28 (m, 18H), 0.99 (s, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 210. MS (ESI) 574 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 508В и соответствующих кислот.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
509		628	230
510		560	974
511		574	411
509	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.85 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 2.34 (t, J = 10.4 Гц, 2H), 2.05 (br. s., 2H), 1.86-1.58 (m, 6H), 1.58-1.28 (m, 18H).		
510	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.54 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.53 (br. s., 2H), 1.89-1.63 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 18H).		
511	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07-8.96 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.94 (t, J = 7.8 Гц, 4H), 1.83-1.60 (m, 6H), 1.46-1.28 (m, 18H).		

Пример 512.

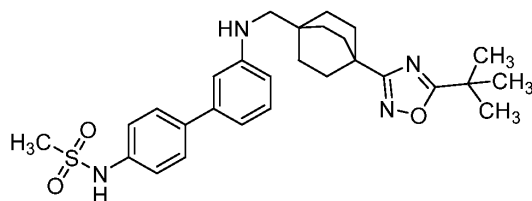
(цис)-N-(((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-метил-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид



(512)

Стадия А. Промежуточное соединение 512А. Получение N-(3'-(((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамида





Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 508А и (4-(метилсульфонамидо)фенил)бороновой кислоты там, где это необходимо (130 мг, 0,253 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 509 (M+H).

Стадия В. Пример 512. Получение (сис)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-метил-N-(4'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклобутан-1-карбоксиамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 512А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (5 мг, 7,72 мкмоль, выход 19%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.49 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.39-7.23 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.03 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.12 (t, J=10.5 Гц, 2H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 909. MS (ESI) 621 (M+H).

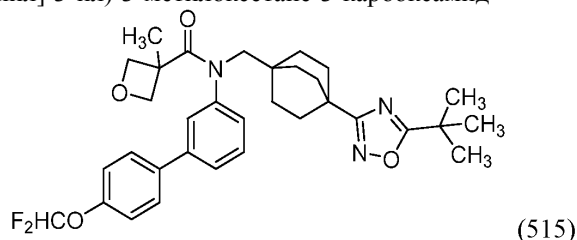
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 512А и соответствующих кислот.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
513		675	922
514		621	2257
513	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.03 (s, 3H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.06 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 1.83 -1.54 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H).		
514	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.86 (br. s., 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 3.63-3.49 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 6H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.42 (d, J = 7.6 Гц, 6H), 1.33 (s, 9H).		

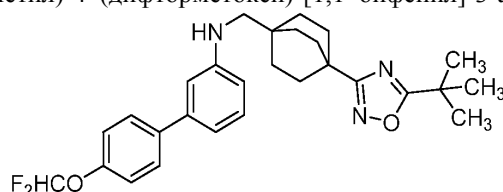
Пример 515.

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)-3-метилоксетане-3-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 515А. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 508А и (4-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты там, где это необходимо (130 мг, 0,267 ммоль, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.63 (dd, J=7.8, 1.8 Гц, 1H), 5.53 (t, J=6.3 Гц, 1H), 2.88 (d, J=6.0 Гц, 2H), 1.89-1.80 (m, 6H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI) 482 (M+H).

Стадия В. Пример 515. 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)-3-метилоксетан-3-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 515А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (4,7 мг, 8,11 мкмоль, выход 19%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87-7.77 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.53 -7.12 (m, 5H), 4.55 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.53 (br. s., 2H), 1.88-1.65 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 357. MS (ESI) 580 (M+H).

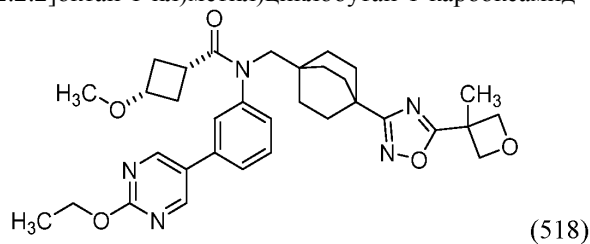
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 515А и соответствующих кислот.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
516		648	94

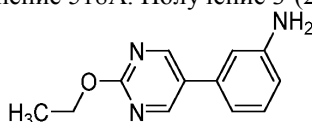
517		594	255
516	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87-7.76 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.57-7.44 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 2.84 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.04 (br. s., 2H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.55-1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)		
517	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.80 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.55-7.20 (m, 5H), 3.65 (br. s., 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.61 (br. s., 2H), 1.46-1.37 (m, 6H), 1.37-1.26 (m, 9H), 0.98 (s, 3H)		

Пример 518.

(1S,2S)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-метокси-N-((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

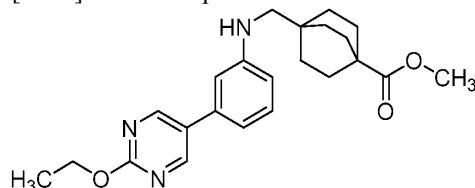


Стадия А. Промежуточное соединение 518А. Получение 3-(2-этоксипиримидин-5-ил)анилина



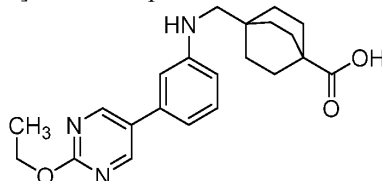
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены 3-броманилина и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (850 мг, 3,75 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 216 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 518В. Получение метил 4-(((3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 518А и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо (1,3 г, 3,12 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 396 (M+H).

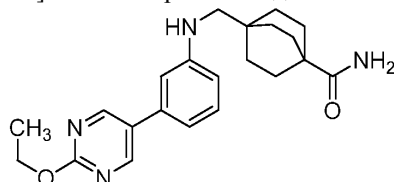
Стадия С. Промежуточное соединение 518С. Получение 4-(((3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К раствору промежуточного соединения 518В (1,3 г, 3,29 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добав-

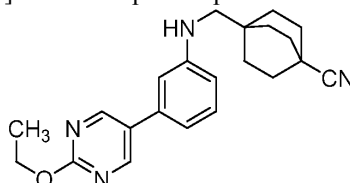
ляли раствор гидроксида натрия (0,39 г, 9,86 ммоль) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (20 мл), подкисляли (pH ~2) 1,5 мл водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 2,61 ммоль, выход 80%). MS (ESI) 382 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 518D. Получение 4-(((3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



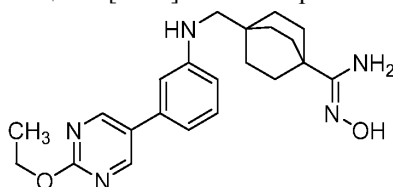
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 518C (850 мг, 2,228 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли хлорид аммония (596 мг, 11,14 ммоль), BOP (985 мг, 2,228 ммоль), а затем TEA (0,95 мл, 6,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2,103 ммоль, выход 94%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 381 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 518E. Получение 4-(((3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



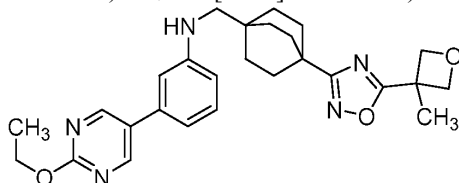
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 194D, путем замены промежуточного соединения 516D там, где это необходимо (110 мг, 0,288 ммоль, выход 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 363 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 518F. Получение (Z)-4-(((3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)-N'-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксимидамида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 518E там, где это необходимо (120 мг, 0,288 ммоль, выход 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 396 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 518G. Получение 3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-N-(((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1A, путем замены промежуточного соединения 518F и соответствующей кислоты там, где это необходимо (130 мг, 0,260 ммоль, выход 86%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 476 (M+H).

Стадия H. Пример 518. Получение (цис)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-метокси-N-(((4-(5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 518G и соответствующей кислоты там, где это

необходимо (7 мг, 0,011 ммоль, выход 22%).

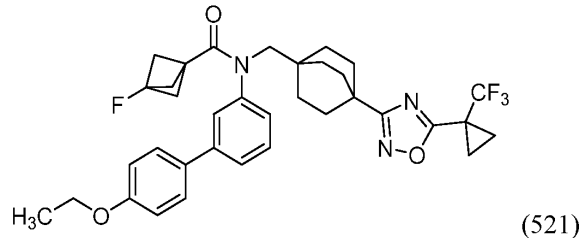
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09-8.91 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.83 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.51 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.42 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 1H), 1.94 (t, J=7.9 Гц, 4H), 1.84-1.58 (m, 9H), 1.54-1.29 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1294. MS (ESI) 588 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 518G и соответствующих кислот.

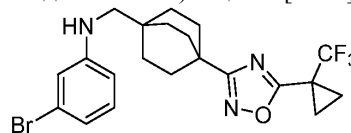
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
519		588	504
520		642	449
519	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.83 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.67 (br. s., 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 9H), 1.62 (br. s., 2H), 1.53-1.30 (m, 9H), 0.99 (s, 2H).		
520	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.83 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.06 (d, J = 10.3 Гц, 2H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.37 (t, J = 7.0 Гц, 3H).		

Пример 521.

N-(4'-этоксипенантоил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина

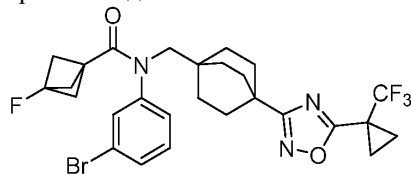


Стадия А. Промежуточное соединение 521А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 194Е и соответствующей кислоты там, где это необходимо (450 мг, 0,957 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 470 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 521В. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



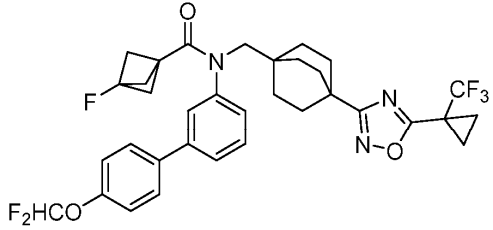
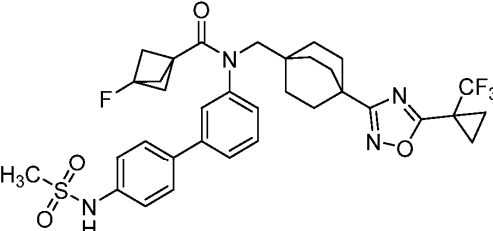
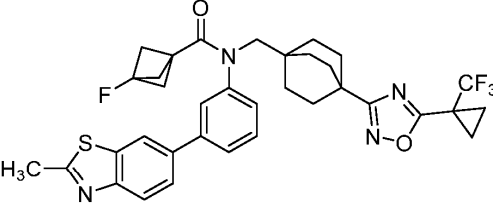
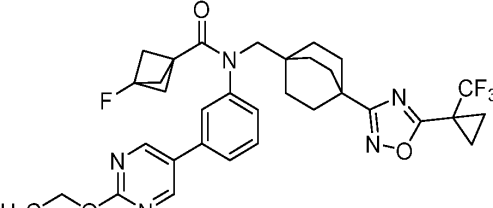
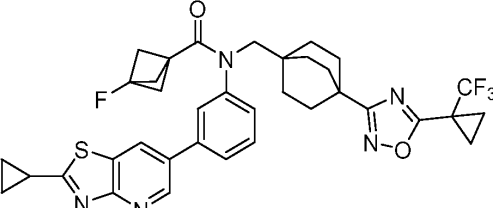
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 521А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (400 мг, 0,687 ммоль, выход 77%) в виде смолистой массы. MS (ESI) 582 (M+H).

Стадия С. Пример 521. Получение N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 521В и 2-(4-этоксифенил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана там, где это необходимо (8,2 мг, 0,013 ммоль, выход 25%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81-7.55 (m, 4H), 7.50 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.09 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.59 (d, J=10.0 Гц, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.55 (m, 10H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.36 (t, J=7.0 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 112. MS (ESI) 624 (M+H).

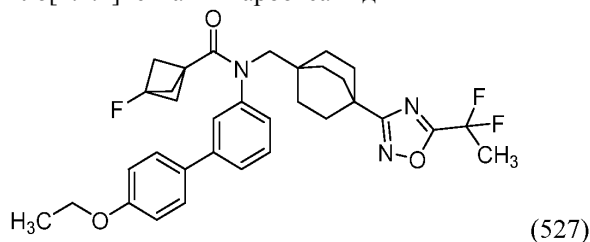
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 149, путем замены промежуточного соединения 521В и соответствующих арил/гетероарилбороновых кислот/сложных эфиров.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
522		646	69
523		673	189
524		651	119
525		626	142
526		678	497

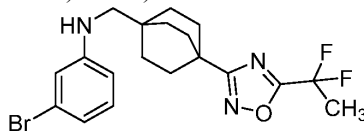
522	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.89-7.77 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.59 (m, 10H), 1.47 (d, $J = 9.5$ Гц, 6H)
523	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.88 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 11.5$ Гц, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.54 (m, 10H), 1.47 (d, $J = 8.1$ Гц, 6H)
524	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.57 (m, 10H), 1.47 (d, $J = 4.9$ Гц, 6H)
525	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.43 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 10H), 1.46 (d, $J = 9.0$ Гц, 6H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H)
526	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.99 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.94-7.70 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.68 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.57 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.58 (m, 10H), 1.58-1.38 (m, 6H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H)

Пример 527.

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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



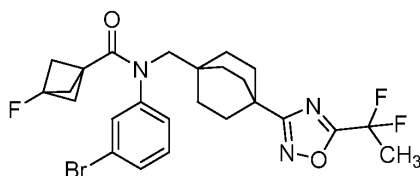
Стадия А. Промежуточное соединение 527А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены соединения по примеру 194Е и соответствующей кислоты там, где это необходимо (380 мг, 0,882 ммоль, выход 89%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 426 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 527В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид





Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 527А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (400 мг, 0,687 ммоль, выход 77%) в виде смолистой массы MS (ESI) 538 (M+H).

Стадия С. Пример 527. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бicyclo[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-фторбicyclo-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 527В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо (16,6 мг, 0,028 ммоль, выход 50%).

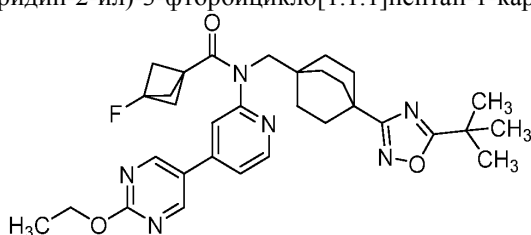
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.76-7.58 (m, 4H), 7.50 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.13-6.95 (m, 2H), 4.09 (q, J=6.8 Гц, 2H), 3.60 (d, J=8.3 Гц, 2H), 2.14 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.98-1.69 (m, 12H), 1.59-1.38 (m, 6H), 1.38-1.28 (m, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 103. MS (ESI) 580 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 527В и соответствующих арил/гетероарилбороновых кислот/сложных эфиров

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
528		602	73
529		582	106
530		634	145
528	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87-7.77 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.35-7.21 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.14(t, J = 19.6 Гц, 3H), 1.98-1.70 (m, 12H), 1.49 (d, J = 9.5 Гц, 6H)		
529	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.02 (s, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.57(t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.71-3.51 (m, 2H), 2.14 (t, J = 19.6 Гц, 3H), 2.00-1.70 (m, 12H), 1.47 (d, J = 5.9 Гц, 3H), 1.49 (d, J = 4.9 Гц, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Гц, 3H)		
530	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.99 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94-7.77 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.99-1.70 (m, 12H), 1.59- 1.37 (m, 6H), 1.37-1.17 (m, 4H)		

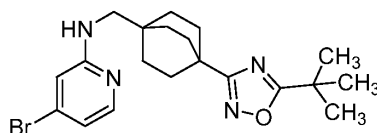
Пример 531.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



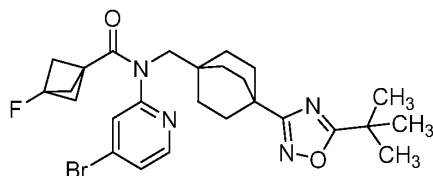
(531)

Стадия А. Промежуточное соединение 531А. Получение 4-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 4-бромпиридин-2-амина и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо (250 мг, 0,596 ммоль, выход 41%) в виде маслянистой жидкости. MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 531В. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (84 мг, 0,644 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) по каплям добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин (0,086 мл, 0,644 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до получения прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждали до -10°C. К реакционной смеси добавляли раствор промежуточного соединения 531А (180 мг, 0,429 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), а затем раствор 4-метилморфолина (0,094 мл, 0,858 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% водным раствором лимонной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,245 ммоль, выход 57%) в виде маслянистой жидкости. MS (ESI) 531 (M+H).

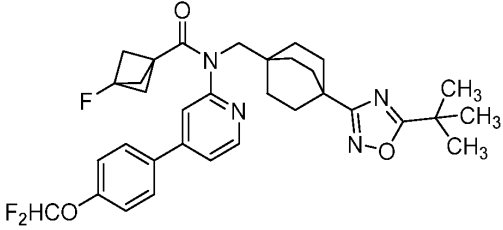
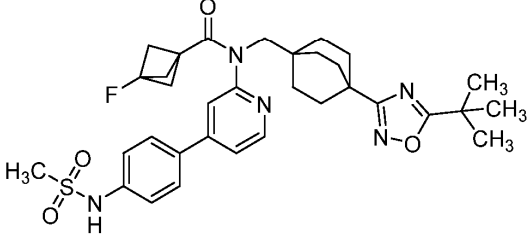
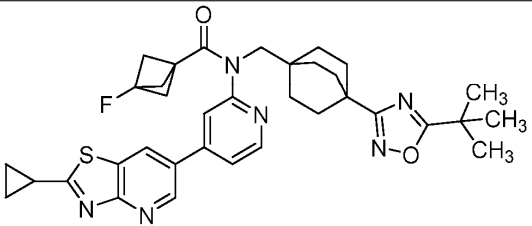
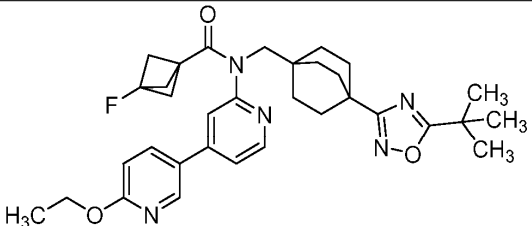
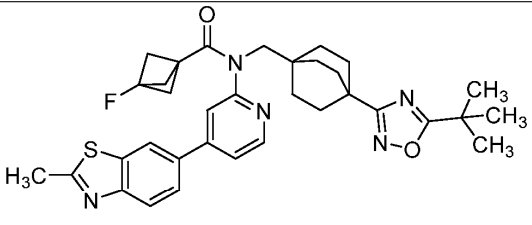
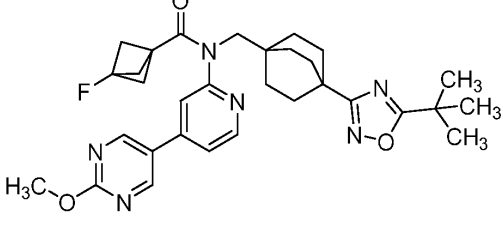
Стадия С. Пример 531. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 531В и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (4,8 мг, 8,35 мкмоль, выход 15%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (s, 2H), 8.63 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.3, 1.6 Гц, 1H), 4.45 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.91 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.81-1.59 (m, 6H), 1.58-1.29 (m, 16H), 1.24 (s, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 159. MS (ESI) 575 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 531В и соответствующих арил/гетероарилбороновых кислот/сложных эфиров.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
532		573	86

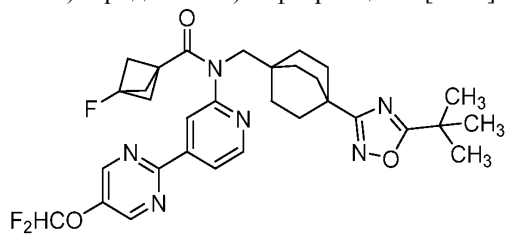
533		595	26
534		622	77
535		627	202
536		574	29
537		600	67
538		561	121

539		571	119
540		586	71
532		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.73(dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 7.15-7.01 (m, <i>J</i> = 9.0 Гц, 2H), 4.12 (q, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.90(d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 6H), 1.79-1.54 (m, 6H), 1.52-1.28 (m, 18H)	
533		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 8.09-7.94 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79(dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 7.45-7.26 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 6H), 1.80-1.58 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 9H)	
534		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.06 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 8.00-7.86 (m, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 7.43-7.29 (m, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 6H), 1.80-1.58 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.35- 1.25 (m, 9H)	
535		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.15 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 6H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.38-1.30 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 3H)	
536		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 2.7 Гц, 6H), 1.81-1.57 (m, 6H), 1.49 (s, 1H), 1.45 -1.28 (m, 17H)	
537		<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.4 Гц, 1H), 8.11-7.98 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 6H), 1.82-1.59 (m, 6H), 1.50-1.35	

	(m, 6H), 1.33 (s, 9H)
538	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (s, 2H), 8.63 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 5.4, 1.5 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.91 (d, J = 2.7 Гц, 6H), 1.78-1.59 (m, 6H), 1.49 -1.35 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
539	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 2H), 8.65 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.90 (d, J = 2.4 Гц, 6H), 1.81 -1.56 (m, 6H), 1.53-1.28 (m, 15H), 1.17-1.01 (m, 4H)
540	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.89 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.96-1.82 (m, 6H), 1.81-1.59 (m, 6H), 1.52-1.34 (m, 6H), 1.33 (s, 7H), 1.30-1.19 (m, 2H)

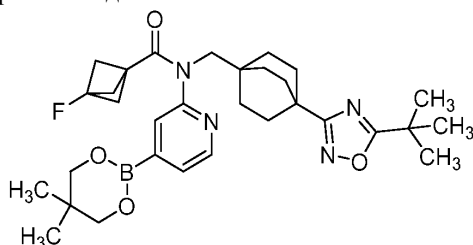
Пример 541.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(541)

Стадия А. Промежуточное соединение 541А. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149с, путем замены промежуточного соединения 531В там, где это необходимо MS (ESI) 497 (M+H) (масса бороновой кислоты).

Стадия В. Пример 541. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 541А и 2-хлор-5-(дифторметокси)пиримидина там, где это необходимо (3,7 мг, 6,20 мкмоль, выход 12%).

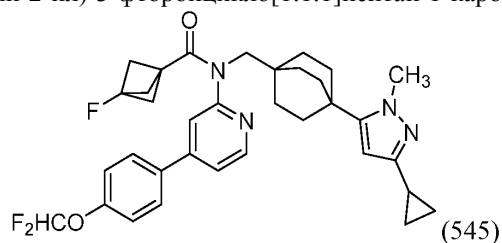
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 2H), 8.75 (d, J=5.20 Гц, 1H), 8.25 (d, J=6.80 Гц, 1H), 8.23 (d, J=12.40 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.73-1.69 (m, 6H), 1.41-1.39 (m, 6H), 1.37 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 18. MS (ESI) 597 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 541А и соответствующих арил/гетероарилгалогенидов.

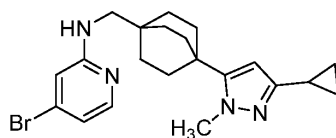
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
542		575	22
543		559	14
544		596	20
542	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 2H), 8.70 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.20 (dd, J = 5.1, 1.5 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.00-1.86 (m, 6H), 1.79-1.64 (m, 6H), 1.48-1.34 (m, 9H), 1.32 (s, 9H)		
543	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 8.73 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 8.26 (dd, J = 5.1, 1.5 Гц, 1H), 8.22 (dd, J = 1.5, 0.7 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.73 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.93 (d, J = 2.4 Гц, 6H), 1.82-1.56 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.35-1.18 (m, 12H)		
544	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.75-8.60 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 5.1, 1.5 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.9 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.92 (d, J = 2.4 Гц, 6H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.34-1.28 (m, 9H)		

Пример 545.

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(4-дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-фторцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

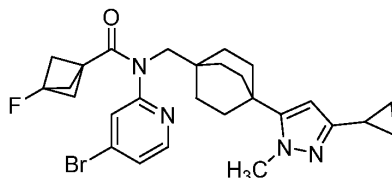


Стадия А. Промежуточное соединение 545А. Получение 4-бром-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 4-бромпиридин-2-ина и промежуточного соединения 126В там, где это необходимо (320 мг, 0,770 ммоль, выход 66%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 415 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 545В. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 531В, путем замены промежуточного соединения 545А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (200 мг, 0,379 ммоль, выход 52%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) 527 (M+H).

Стадия С. Пример 545. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 545В и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана там, где это необходимо (12 мг, 0,020 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.10-7.92 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.78 (dd, J=5.4, 1.7 Гц, 1H), 7.45-7.26 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 5H), 1.91 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.78-1.55 (m, 6H), 1.49-1.26 (m, 6H), 0.80-0.68 (m, 2H), 0.58-0.45 (m, 2H) Один протон скрыт под пиком влажности приблизительно при 2,5 ppm. FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 115. MS (ESI) 591 (M+H).

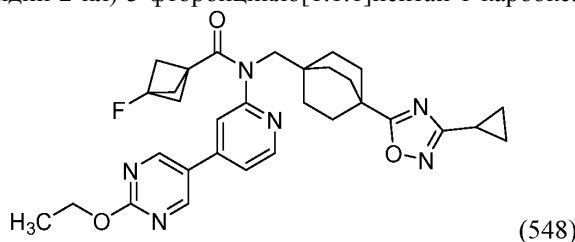
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 545В и соответствующих арил/гетероарилбороновых кислот/эфиров.



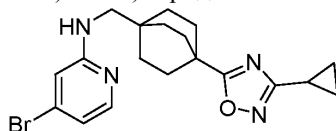
Пр. No.	Структура	MS (ESI)	FXR EC <sub>50</sub>
		(M+H)	(нМ)
546		596	48
547		618	251
546	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.66 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.3, 1.6 Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.71 (s, 5H), 2.86 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.4 Гц, 6H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.51-1.29 (m, 6H), 0.80-0.70 (m, 2H), 0.58-0.46 (m, 2H) (Один протон скрыт под пиком влажности).		
547	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.06 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.4, 1.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.62 (s, 1H), 3.77-3.67 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 1.91 (d, J = 2.7 Гц, 6H), 1.69 (dd, J = 9.3, 4.4 Гц, 6H), 1.54 -1.26 (m, 6H), 0.81-0.68 (m, 2H), 0.60-0.47 (m, 2H). (Один протон скрыт под пиком влажности).		

Пример 548.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



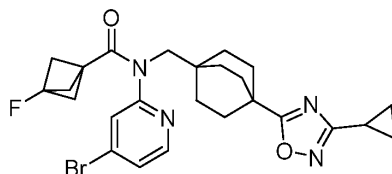
Стадия А. Промежуточное соединение 548А. Получение 4-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 4-бромпиридин-2-амина и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (400 мг, 0,992 ммоль, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 404.0 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.76 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.67 (t, J=6.3 Гц, 1H), 6.61 (dd, J=5.5, 1.5 Гц, 1H), 3.10 (dd, J=16.8, 5.8 Гц, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 6H), 1.54-1.40 (m, 6H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 548В. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (206 мг, 1,587 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли промежуточное соединение 548А (320 мг, 0,793 ммоль), а затем 4-метилморфолин (0,446 мл, 3,97 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. К реакционной массе добавляли POCl<sub>3</sub> (0,185 мл, 1,984 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (25 мл), 10% водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; 30 мин градиент; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,097 ммоль, выход 12%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 515 (M+H).

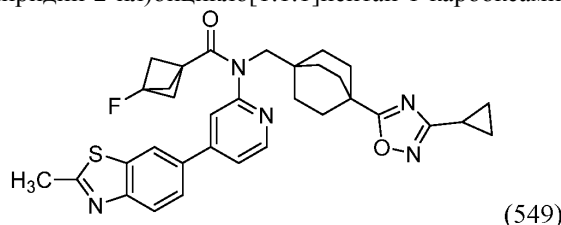
Стадия С. Пример 548. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(2-этоксипиридин-5-ил)пиридин-2-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 548В и (2-этоксипиридин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (3,5 мг, 6,14 мкмоль, выход 16%).

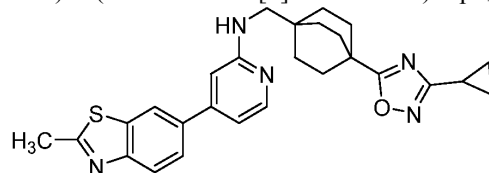
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18 (s, 2H), 8.62 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 4.45 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.90 (d, J=2.7 Гц, 6H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.49-1.29 (m, 9H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 111. MS (ESI) 559 (M+H).

Пример 549.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 549А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-амин



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 548А и 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-метилбензо[d]тиазола там, где это необходимо (90 мг, 0,191 ммоль, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 472 (M+H).

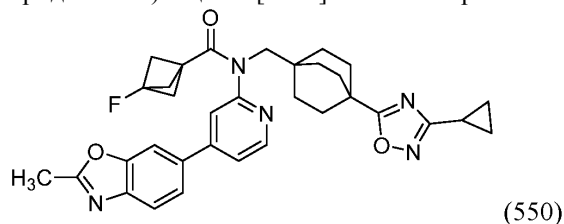
Стадия В. Пример 549. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 549А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (0,9 мг, 1,459 мкмоль, выход 5%).

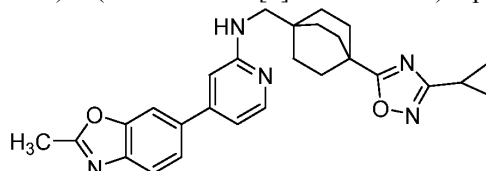
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.11-7.98 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.1 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.91 (d, J=2.2 Гц, 6H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.58-1.28 (m, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 36. MS (ESI) 584 (M+H).

Пример 550.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 550А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 548А и 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-метилбензо[d]оксазола там, где это необходимо (70 мг, 0,154 ммоль, выход 62%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 456 (M+H).

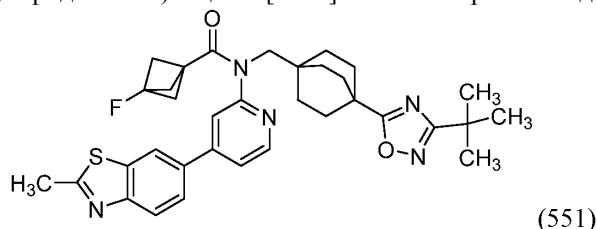
Стадия В. Пример 550. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 550А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (1,3 мг, 2,290 мкмоль, выход 3%).

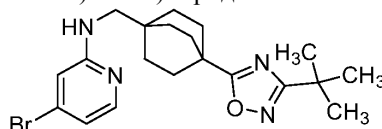
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.87 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.92 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 70. MS (ESI) 568 (M+H).

Пример 551.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

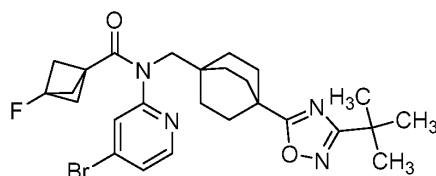


Стадия А. Промежуточное соединение 551А. Получение 4-бром-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 4-бромпиридин-2-амина и промежуточного соединения 191С там, где это необходимо (700 мг, 1,669 ммоль, выход 73%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 420 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 551В. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 531В, путем замены промежуточного соединения 551А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (70 мг, 0,132 ммоль, выход 34%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) 531 (M+H).

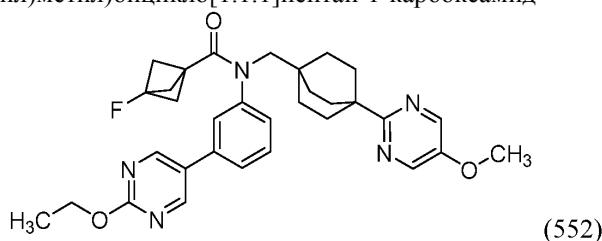
Стадия С. Пример 551. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(4-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)пиридин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 551В и 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-2-метилбензо[d]тиазола там, где это необходимо (13 мг, 0,021 ммоль, выход 38%).

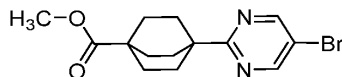
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.97 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=5.4, 1.7 Гц, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.92 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.25 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 55. MS (ESI) 600 (M+H).

Пример 552.

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метоксипиримидин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

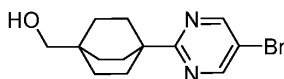


Стадия А. Промежуточное соединение 552А. Получение метил 4-(5-бромпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 5-бромпиридина (1 г, 6,29 ммоль) в DCM (55 мл) и воде (55 мл) добавляли 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (1,07 г, 5,03 ммоль), персульфат калия (1,70 г, 6,29 ммоль) и нитрат серебра (0,21 г, 1,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Органический слой отделяли, промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 10% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,769 ммоль, выход 12%) и метил-4-(5-бромпиридин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (750 мг, 2,306 ммоль, выход 37%). MS (ESI) 325 (M+H).

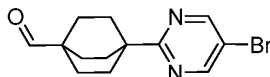
Стадия В. Промежуточное соединение 552В. Получение (4-(5-бромпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G путем замены промежуточного соединения 552А там, где это необходимо (150 мг, 0,505 ммоль, выход 82%).

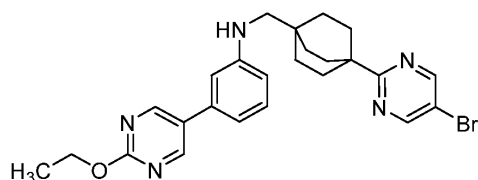
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 2H), 4.35 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.09 (d, J=5.0 Гц, 2H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 552С. Получение 4-(5-бромпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



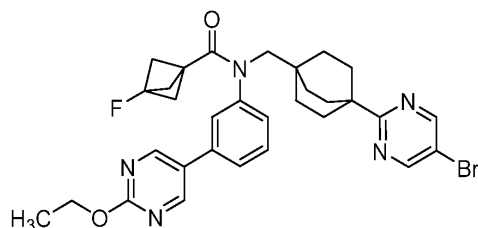
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 552В там, где это необходимо (130 мг, 0,440 ммоль, выход 87%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 1.90-1.95 (m, 6H), 1.66-1.71 (m, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 552D. Получение N-((4-(5-бромпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 518А и промежуточного соединения 552С там, где это необходимо (70 мг, 0,142 ммоль, выход 40%). MS (ESI) 494 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 552Е. Получение N-((4-(5-бромпиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 552D и соответствующей кислоты там, где это необходимо (80 мг, 0,070 ммоль, выход 33%). MS (ESI) 606 (M+H).

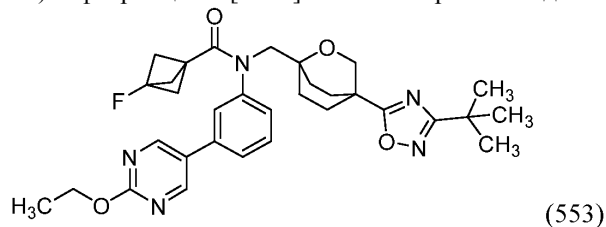
Стадия F. Пример 552. Получение N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-метоксипиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло-[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 552Е (20 мг, 0,033 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли метанол (0,027 мл, 0,659 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 мг, 0,049 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,8 мг, 6,59 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,0 мг, 3,30 мкмоль) и реакционный сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 25% В, 25-65% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока 15 мл/мин; температура колонки 25°C). Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 9,14 мкмоль, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 4.43 (q, J=6.9 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (br. s., 1H), 3.55 (d, J=7.6 Гц, 1H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.59-1.40 (m, 6H), 1.38 (t, J=7.1 Гц, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 359. MS (ESI) 558 (M+H).

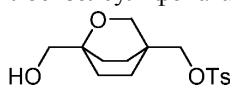
Пример 553.

N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



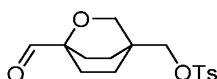
(553)

Стадия А. Промежуточное соединение 553А. Получение (1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



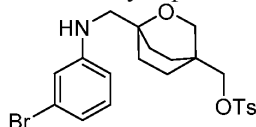
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88А, путем замены промежуточного соединения 196F там, где это необходимо (900 мг, 2,76 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 344 (M+H). Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия В. Промежуточное соединение 553В. Получение (1-формил-2-оксабицикло-[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



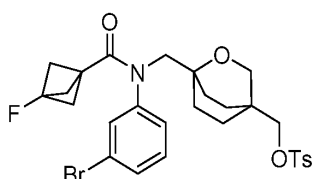
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 208В, путем замены промежуточного соединения 553А там, где это необходимо (430 мг, 1,326 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 342 (M+H). Аддукт NH<sub>3</sub>.

Стадия С. Промежуточное соединение 553С. Получение 1-((3-бромфенил)амино)метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



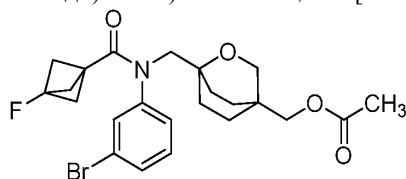
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 3-броманилина и промежуточного соединения 553В там, где это необходимо (440 мг, 0,916 ммоль, выход 79%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 480 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 553D. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



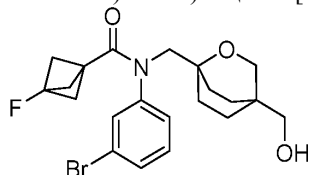
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 553С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (330 мг, 0,557 ммоль, выход 61%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 592 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 553E. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



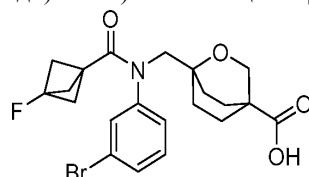
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141С, путем замены промежуточного соединения 553D там, где это необходимо (230 мг, 0,479 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 480 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 553F. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141D, путем замены промежуточного соединения 553E там, где это необходимо (180 мг, 0,411 ммоль, выход 86%). MS (ESI) 438 (M+H).

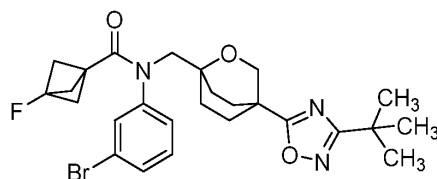
Стадия G. Промежуточное соединение 553G. Получение 1-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 553F (160 мг, 0,365 ммоль) в ацетоне (2 мл) охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли триоксид хрома (0,36 мл, 0,730 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию гасили изопропанолом (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и су-

шили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,354 ммоль, выход 97%. MS (ESI) 452 (M+H).

Стадия Н. Промежуточное соединение 553Н. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 553G и (Z)-N'-гидроксипивалимидаида там, где это необходимо (130 мг, 0,244 ммоль, выход 69%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 532 (M+H).

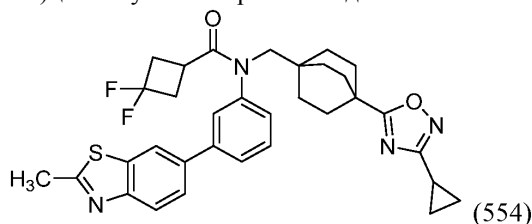
Стадия I. Пример 553. Получение N-((4-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 553Н и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты там, где это необходимо (10,8 мг, 0,018 ммоль, выход 38%).

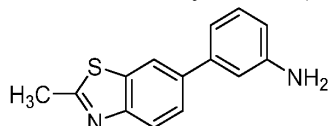
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 2H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.53 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 4.42 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.87 (s, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.32-1.20 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1594. MS (ESI) 576 (M+H).

Пример 554.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклобутан-1-карбоксамид



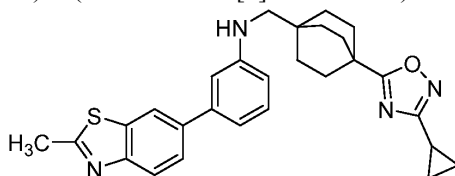
Стадия А. Промежуточное соединение 554А. Получение 3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены 6-бром-2-метилбензо[d]тиазола и (3-аминофенил)бороновой кислоты там, где это необходимо (60 мг, 0,250 ммоль, выход 57%), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.90 (t, J=2.0 Гц, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.59 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.82 (s, 3H). MS (ESI) 241 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 554В. 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 соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 4С там, где это необходимо (90 мг, 0,182 ммоль, выход 87%), в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.15 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.57 (t, J=6.0 Гц, 1H), 2.90 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H). MS (ESI) 471 (M+H).

Стадия С. Пример 554. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) бицик-

ло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,3-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-фенил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 554В и соответствующих кислот там, где это необходимо (13,4 мг, 0,023 ммоль, выход 53,6%).

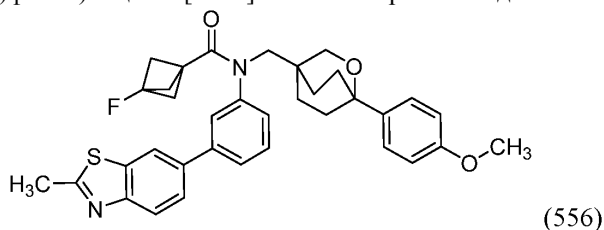
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.56 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.98 (d, J=5.4 Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (d, J=12.0 Гц, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.54-1.36 (m, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 232; MS (ESI) 589 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 554В и соответствующей кислоты там, где это необходимо.

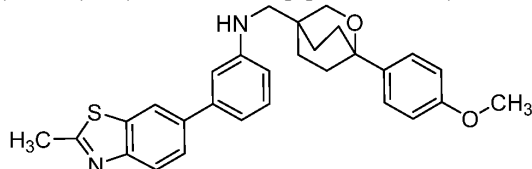
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
555		583	55
555	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.68 (d, J = 14.7 Гц, 1H), 3.56 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 12H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 2H).		

Пример 556.

3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 556А. Получение N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 128Е там, где это необходимо (70 мг, 0,112 ммоль, выход 69%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 471 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.74-7.63 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.66 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.42-2.41 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.83 (d, J=11.5 Гц, 2H), 1.76 (br. s., 2H).

Стадия В. Пример 556. Получение 3-фтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

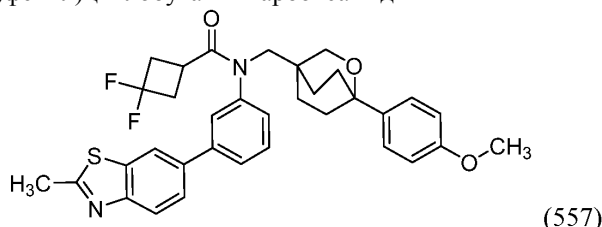


Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 556А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (14 мг, 0,024 ммоль, выход 37%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 6.90-6.73 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 6H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.03 -1.83 (m, 8H), 1.75 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.67 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 815.84. MS (ESI) 583 (M+H).

Пример 557.

3,3-дифтор-N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

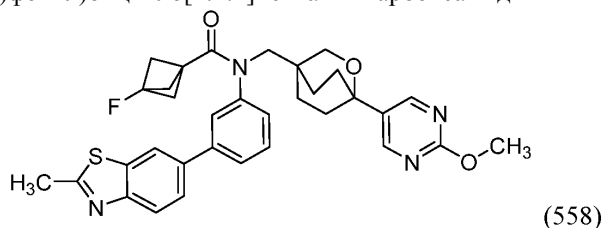


Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 556А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (16 мг, 0,027 ммоль, выход 42%).

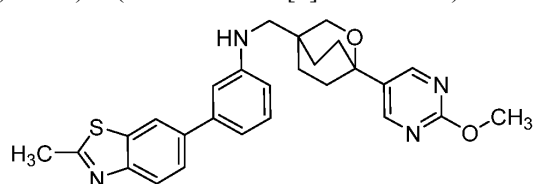
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.30-7.11 (m, J=9.0 Гц, 2H), 6.89-6.71 (m, 2H), 3.70 (s, 7H), 3.01 (dd, J=11.7, 8.3 Гц, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.76 (d, J=5.4 Гц, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.57 (d, J=12.0 Гц, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1579. MS (ESI) 589 (M+H).

Пример 558.

3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 558А. Получение N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 140Е там, где это необходимо (20 мг, 0,042 ммоль, выход 35%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 473 (M+H).

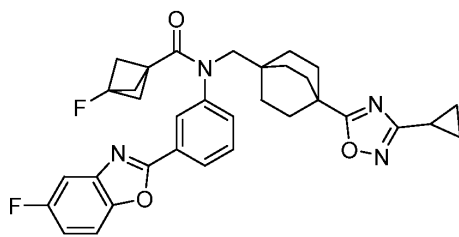
Стадия В. Пример 558. Получение 3-фтор-N-((1-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 558А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (4 мг, 6,50 ммоль, выход 15%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 2H), 8.48 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.1 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 8H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.59 (br. s., 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 561. MS (ESI) 585 (M+H).

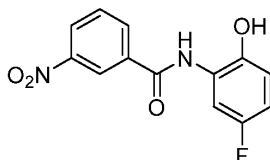
Пример 559.

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



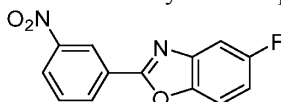
(559)

Стадия А. Промежуточное соединение 559А. Получение N-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-нитробензамида



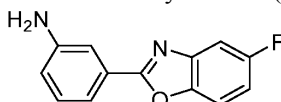
К перемешиваемому раствору 3-нитробензоилхлорида (2 г, 10,78 ммоль) в THF (40 мл) добавляли TEA (4,51 мл, 32,3 ммоль), а затем 2-амино-4-фторфенол (1,37 г, 10,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 10% водным бикарбонатом натрия (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 5,48 ммоль, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 277 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 559В. Получение 5-фтор-2-(3-нитрофенил)бензо[d]оксазола



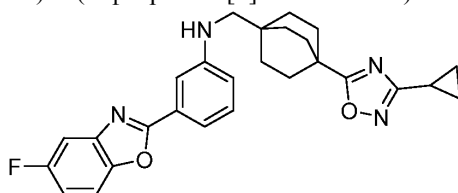
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 559А (1,6 г, 5,79 ммоль) в ксилоле (35 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,220 г, 1,158 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в конденсаторе Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 4,70 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 259 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 559С. Получение 3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 559В (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 целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 2,059 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 229 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 559D. 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 соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 559С и промежуточного соединения 4С

там, где это необходимо (180 мг, 0,377 ммоль, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества.

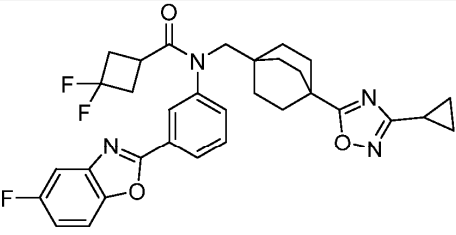
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.82 (dd,  $J=9.0, 4.5$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J=9.0, 2.5$  Гц, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.90 (dd,  $J=8.0, 1.0$  Гц, 1H), 5.94 (t,  $J=6.0$  Гц, 1H), 2.91 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H).

Стадия Е. Пример 559. Получение N-((4-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 559D и соответствующей кислоты там, где это необходимо (15,2 мг, 0,027 ммоль, выход 41%).

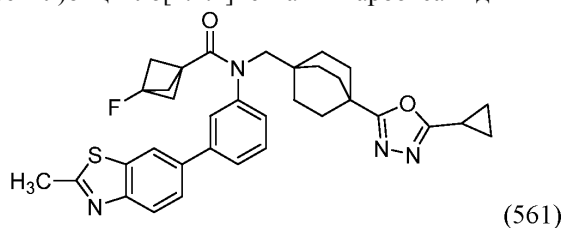
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26-8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J=9.0, 4.4$  Гц, 1H), 7.80-7.66 (m, 3H), 7.35 (td,  $J=9.3, 2.7$  Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.91 (br. s., 6H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.88-0.74 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 217. MS (ESI) 571 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 559D и соответствующих кислот там, где это необходимо.

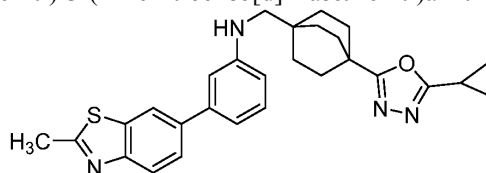
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
560		577	1508
560	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.24-8.09 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Гц, 1H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.34 (td, $J = 9.3, 2.7$ Гц, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 6H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H)		

Пример 561.

N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Стадия А. Промежуточное соединение 561А. Получение N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 133D там, где это необходимо (90 мг, 0,191 ммоль, выход 67%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI) 471 (M+H).

Стадия В. Пример 561. Получение N-((4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по

примеру 3, путем замены промежуточного соединения 561А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (4,2 мг, 7,21 мкмоль, выход 11%).

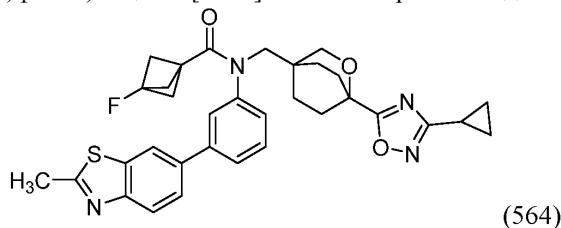
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=1.7$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 7.86 (dd,  $J=8.4, 1.8$  Гц, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.57 (t,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.41 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.92 (d,  $J=8.1$  Гц, 3H), 1.85 (d,  $J=8.8$  Гц, 3H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.46 (d,  $J=4.6$  Гц, 6H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 58. MS (ESI) 583 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 561А и соответствующих кислот там, где это необходимо.

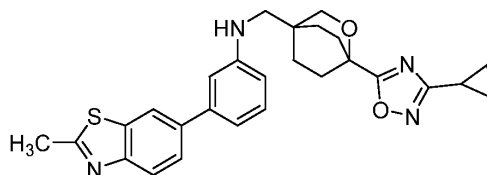
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
562		603	318
563		603	154
562	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.45 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.85 (ddd, $J = 8.4, 4.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.45-7.29 (m, 1H), 6.03 (dd, $J = 10.4, 4.5$ Гц, 1H), 5.96-5.81 (m, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 2.84 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.85-1.56 (m, 8H), 1.52-1.32 (m, 6H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 2H) 5.96-5.81 (m, 1H),		
563	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.45 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.00$ Гц, 1H), 7.56 (t, $J = 15.60$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 7.60$ Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.02-3.04 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.14-2.15 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 15.20$ Гц, 7H), 1.43 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 14.40$ Гц, 2H), 0.92 (d, $J = 15.60$ Гц, 2H)		

Пример 564.

N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 564А. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 196К там, где это необходимо (32 мг, 0,061 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 473 (M+H).

Стадия В. Пример 564. Получение N-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 564А и соответствующей кислоты там, где это необходимо (11,8 мг, 0,020 ммоль, выход 32%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 3H), 2.02-1.79 (m, 8H), 1.72 (br. s., 2H), 1.61 (d, J=9.3 Гц, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H), 0.91-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 207. MS (ESI) 585 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 564А и соответствующих кислот там, где это необходимо.

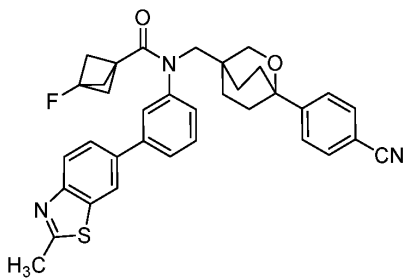
Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
565		591	947

566		605	922
567		605	432
565	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.84-3.57 (m, 4H), 2.99 (td, J = 8.6, 2.8 Гц, 1H), 2.91-2.69 (m, 5H), 2.34 (br. s., 2H), 2.17-2.03 (m, 3H), 2.02 -1.86 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)		
566	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.46 (dd, J = 7.3, 1.7 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.91-7.66 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.47-7.33 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (br. s., 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 4H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.58 (d, J = 10.0 Гц, 2H), 1.11-0.98 (m, 2H), 0.92-0.72 (m, 2H). 1H buried under DMSO peak.		
567	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 5H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.85 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 1.69 (m., 3H), 1.57 (m, 2H), 1.11-0.96 (m, 2H), 0.92-0.70 (m, 2H)		

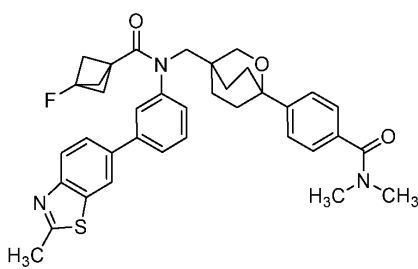
Пример 568 и 569.

N-((1-(4-цианофенил)-2-оксабicyclo[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (568)

N-((1-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-2-оксабicyclo[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (569)

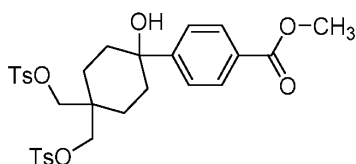


(568)



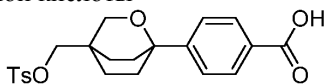
(569)

Стадия А. Промежуточное соединение 568А. Получение метил 4-(1-гидрокси-4,4-бис((тосилокси)метил)циклогексил)бензоата



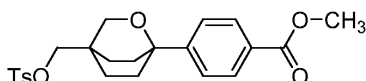
Перемешиваемый раствор метил 4-иодбензоата (1,755 г, 6,70 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли изопропилмагнийхлорид (5,36 мл, 6,97 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метил)бис(4-метилбензолсульфоната) (2,5 г, 5,36 ммоль) (см. ACS Medicinal Chemistry Letters, 5 (5), 609-614; 2014) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (10 мл), оставляли нагреваться до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 2,78 ммоль, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 620 (M+H<sup>+</sup>).

Стадия В. Промежуточное соединение 568В. Получение 4-(4-(тосилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойной кислоты



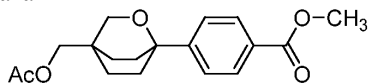
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141В, путем замены промежуточного соединения 568А там, где это необходимо. MS (ESI) 434 (M+H) (Аддукт NH<sub>3</sub>).

Стадия С. Промежуточное соединение 568С. Получение метил 4-(4-(тосилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 568В (1,8 г, 4,32 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,19 г, 8,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли MeI (0,540 мл, 8,64 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2,044 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 448 (M + H) (аддукт NH<sub>3</sub>).

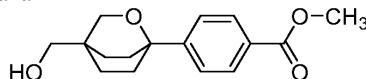
Стадия D. Промежуточное соединение 568D. Получение метил 4-(4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141С, путем замены промежуточного соединения 568С там, где это необходимо (660 мг, 1,638 ммоль, выход 78%) в виде коричневого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 (dd, J=1.60, 6.80 Гц, 2H), 7.53 (dd, J=1.60, 6.80 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H). MS (ESI) 319 (M+H).

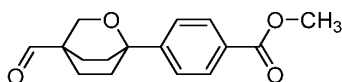
Стадия E. Промежуточное соединение 568E. Получение метил 4-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 141D, путем замены промежуточного соединения 568D там, где это необходимо (550 мг, 1,831 ммоль, выход 88%), в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (dd, J=2.00, 5.20 Гц, 2H), 7.53 (dd, J=4.80, 5.20 Гц, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 6H). MS (ESI) 277 (M+H).

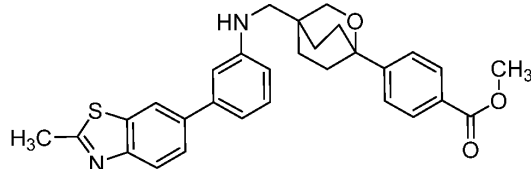
Стадия F. Промежуточное соединение 568F. Получение метил 4-(4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 568Е там, где это необходимо (170 мг, 0,471 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

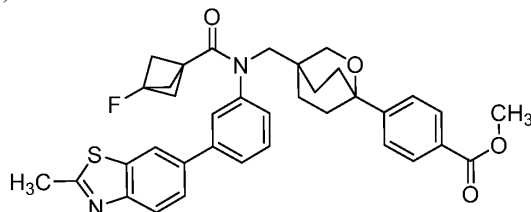
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.40 Гц, 2H), 7.55 (d, J=8.00 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 6H). MS (ESI) 275 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 568G. Получение метил 4-(4-((3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



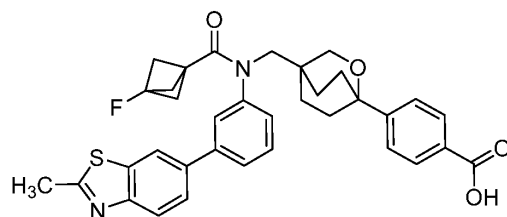
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 554А и промежуточного соединения 568F там, где это необходимо (40 мг, 0,080 ммоль, выход 73%), в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 499 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 568H. Получение метил 4-(4-((3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



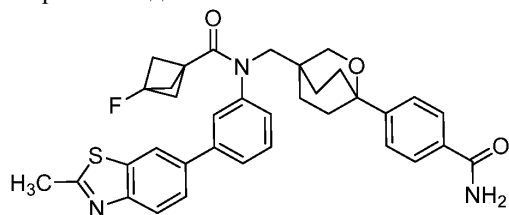
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 568G и соответствующей кислоты там, где это необходимо (30 мг, 0,049 ммоль, выход 64%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 611 (M+H).

Стадия I. Промежуточное соединение 568I. Получение 4-(4-((3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойной кислоты



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 175Е, путем замены промежуточного соединения 568H там, где это необходимо (25 мг, 0,036 ммоль, выход 73%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 597 (M+H).

Стадия J. Промежуточное соединение 568J. Получение N-((1-(4-карбамоилфенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 568I там, где это необходимо (35 мг, неочищенное) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 596 (M+H).

Стадия K. Примеры 568 и 569. Получение N-((1-(4-цианофенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо и N-



((1-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В, путем замены промежуточного соединения 568J там, где это необходимо.

Пример 568: (2,3 мг, 3,98 мкмоль, выход 7%).

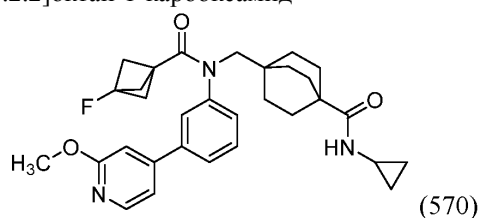
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.43 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2445. MS (ESI) 578 (M+H).

Пример 569: (5,4 мг, 8,66 мкмоль, выход 15%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, J=1.7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 1.8 Гц, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, J=8.3 Гц, 2H), 7.33-7.27 (m, J=8.3 Гц, 2H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.96 (br. s., 3H), 2.89 (br. s., 3H), 2.84 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.77 (d, J=11.7 Гц, 2H), 1.69 (br. s., 2H), 1.61 (br. s., 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2222. MS (ESI) 624 (M+H).

Пример 570.

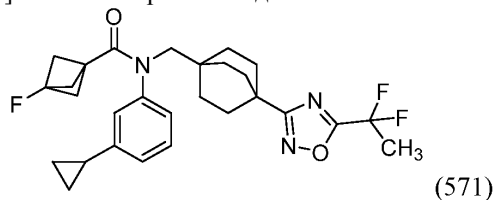
N-циклопропил-4-((3-фтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



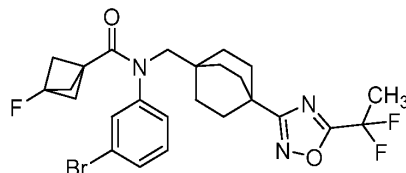
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 227С и циклопропиламина там, где это необходимо (7,2 мг, 0,014 ммоль, выход 33,0%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.45 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=5.4, 1.5 Гц, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (d, J=16.6 Гц, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.62-1.46 (m, 6H), 1.32 (br. s., 6H), 0.60-0.46 (m, 2H), 0.45-0.29 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 926. MS (ESI) 518 (M+H).

Пример 571.

N-(3-циклопропилфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 571А. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (9,6 мг, 0,017 ммоль, выход 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.74-7.68 (m, 1H), 7.61 (dt, J=7.3, 1.7 Гц, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 3.58 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 6H).

Стадия В. Пример 571. Получение N-(3-циклопропилфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

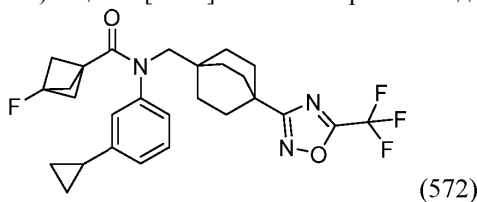
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 571А и циклопропилбороновой кислоты там, где это необходимо (7,7 мг, 0,015 ммоль, выход 27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38-7.25 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.14 (t, J=19.7 Гц, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.77 (d, J=8.3 Гц, 6H), 1.81 (d, J=7.3 Гц, 6H), 1.45 (d, J=9.0 Гц,

6H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.72 (d, J=4.6 Гц, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 47. MS (ESI) 500 (M+H).

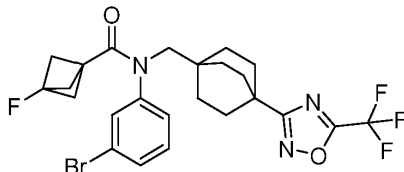
Пример 572.

N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(572)

Стадия А. Промежуточное соединение 572А. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1,2 г, 2,186 ммоль, выход 78%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.61 (dt, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.52 (br. s., 1H), 1.88 (br. s., 6H), 1.84-1.67 (m, 6H), 1.54-1.35 (m, 6H). MS (ESI) 543 (M+H).

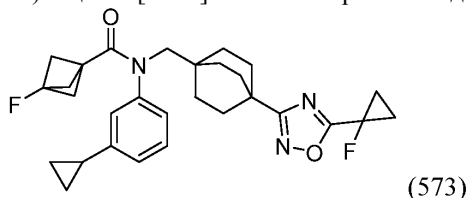
Стадия В. Пример 572. Получение N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 572А и циклопропилбороновой кислоты там, где это необходимо (4,5 мг, 8,04 мкмоль, выход 15%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.2 Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 12H), 1.56-1.34 (m, 6H), 1.00 (dd, J=8.2, 2.1 Гц, 2H), 0.72 (d, J=4.2 Гц, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 146. MS (ESI) 504 (M+H).

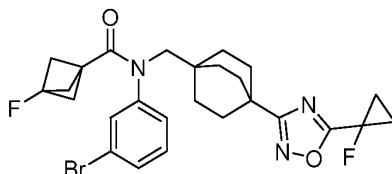
Пример 573.

N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(573)

Стадия А. Промежуточное соединение 573А. Получение N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 396С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (450 мг, 0,845 ммоль, выход 65%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.61 (dt, J=7.3, 1.7 Гц, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 3.58 (br. s., 1H), 3.50 (br. s., 1H), 1.87 (br. s., 6H), 1.81-1.61 (m, 8H), 1.52-1.31 (m, 8H). MS (ESI) 533 (M+H).

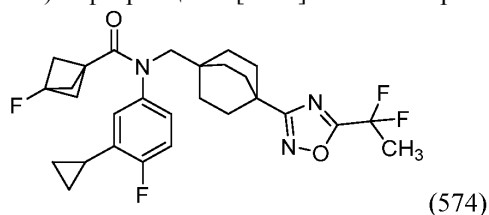
Стадия В. Пример 573. Получение N-(3-циклопропилфенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 573А и циклопропилбороновой кислоты там, где это необходимо (5,3 мг, 10,74 мкмоль, выход 19%).

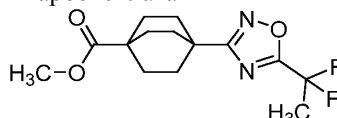
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.38-7.24 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 14H), 1.55-1.25 (m, 8H), 1.08-0.91 (m, 2H), 0.72 (d,  $J=4.4$  Гц, 2H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 44. MS (ESI) 494 (M+H).

Пример 574.

N-(3-циклопропил-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

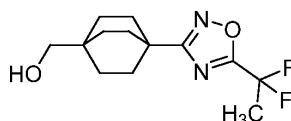


Стадия А. Промежуточное соединение 574А. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



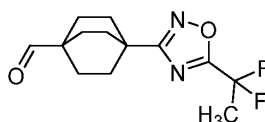
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, путем замены промежуточного соединения 206С и соответствующей кислоты там, где это необходимо (4,2 г, 11,75 ммоль, выход 53,2%), в виде бесцветного смолистого твердого вещества. MS (ESI) 301 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 574В. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 574А там, где это необходимо (3000 мг, 10,58 ммоль, выход 76%), в виде бесцветной жидкости. MS (ESI) 273 (M+H).

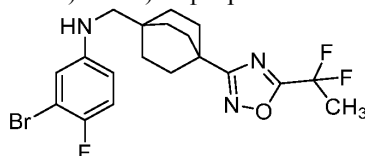
Стадия С. Промежуточное соединение 574С. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 574В там, где это необходимо (2000 мг, 7,40 ммоль, выход 67,2%), в виде бесцветного белого смолистого твердого вещества.

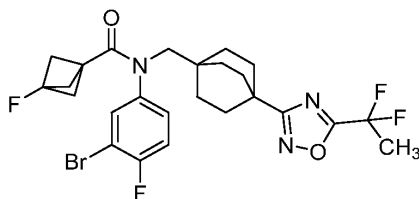
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (br. s., 1H), 2.16 (t,  $J=19.6$  Гц, 3H), 1.94-1.76 (m, 12H).

Стадия D. Промежуточное соединение 574D. 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 соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 574С и 3-бром-4-фторанилина там, где это необходимо (500 мг, 0,416 ммоль, выход 28%) в виде коричневой смолы. MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 574E. 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)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 574D там, где это необходимо (160 мг, 0,288 ммоль, выход 85%) в виде коричневой смолы. MS (ESI) 556 (M+H).

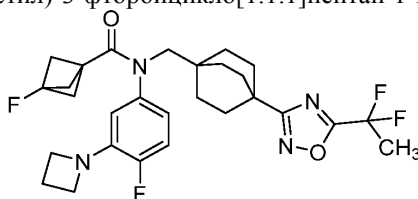
Стадия F. Пример 574. Получение N-(3-циклопропил-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 574E и циклопропилбороновой кислоты там, где это необходимо (13 мг, 0,024 ммоль, выход 45%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.20 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.99 (d, J=7.3 Гц, 1H), 3.56 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.41 (d, J=13.9 Гц, 1H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.96-1.68 (m, 12H), 1.43 (d, J=7.8 Гц, 6H), 1.02 (d, J=8.6 Гц, 2H), 0.85-0.72 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 244. MS (ESI) 518 (M+H).

Пример 575.

N-(3-(азетидин-1-ил)-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



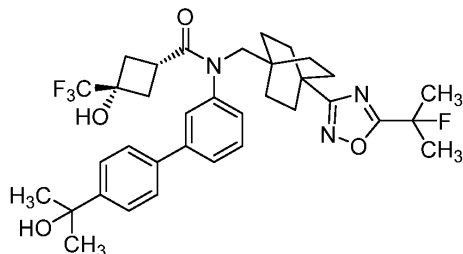
(575)

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 574E (30 мг, 0,054 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли азетидин (9,24 мг, 0,162 ммоль), трет-бутоксид натрия (15,55 мг, 0,162 ммоль) и XantPhos (6,24 мг, 10,78 мкмоль). Полученную смесь вакуумировали и снова заполняли аргоном в течение 5 мин, а затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,94 мг, 5,39 мкмоль) в атмосфере аргона. После перемешивания при 110°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 35% B, 35-85% B в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (0,9 мг, 1,690 мкмоль, выход 3%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.07 (dd, J=8.4, 12.3 Гц, 1H), 6.71-6.60 (m, 1H), 6.45 (dd, J=2.6, 8.2 Гц, 1H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.14 (t, J=19.6 Гц, 3H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 410. MS (ESI) 533 (M+H).

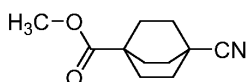
Пример 576.

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



(576)

Стадия A. Промежуточное соединение 576A. Получение метил 4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

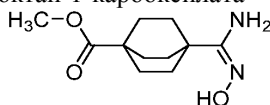


К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (15

г, 70,7 ммоль) в DCM (225 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (9,45 г, 177 ммоль), BOP (37,5 г, 85 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (39,4 мл, 283 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливали в холодную воду (100 мл) и экстрагировали DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт помещали в пиридин (150 мл) при 0°C и добавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (50,1 мл, 353 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь выливали в холодную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (250 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 120 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением метил-4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (12 г, 62,1 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3.58 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 6H), 1.78-1.68 (m, 6H).

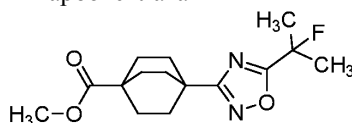
Стадия В. Промежуточное соединение 576В. Получение метил (E)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору метил 4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (12 г, 62,1 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли 50% водный гидроксиламина (19,17 мл, 310 ммоль). Реакционную смесь кипятили при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакууме с получением метил (E)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата (10 г, 44,2 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

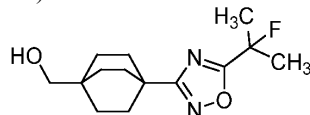
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ = 8.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 12H). MS (ESI) 227 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 576С. Получение метил 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору метил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (10 г, 44,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли 2-фтор-2-метилпропановую кислоту (5,02 мл, 53,0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (18,48 мл, 133 ммоль), а затем BOP (23,46 г, 53,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 120 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением метил 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата (8,2 г, 27,7 ммоль, выход 63%) в виде бесцветного смолистого твердого вещества <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3.60 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 15H), 1.76 (s, 3H). MS (ESI) 297 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 576D. Получение (4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола

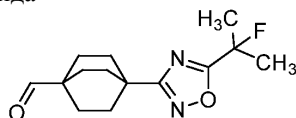


К перемешиваемому раствору метил 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (7,5 г, 25,3 ммоль) в THF (75 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (63,3 мл, 76 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным 1,5 N HCl (50 мл), и водный раствор экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением (4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (6,5 г, 24,22 ммоль, выход 96%) в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 4.43 (t, J=5.4 Гц, 1H), 3.08 (d, J=5.4 Гц, 2H), 1.88-1.71 (m, 12H),

1.50-1.36 (m, 6H). MS (ESI) 269 (M+H).

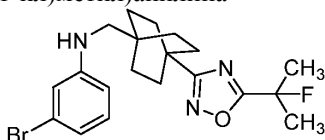
Стадия Е. Промежуточное соединение 576Е. Получение 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору (4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (3,00 г, 11,18 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (5,69 г, 13,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем разбавляли DCM (50 мл). Органический раствор промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 25% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (1,9 г, 7,13 ммоль, выход 64%) в виде бесцветного белого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.50-9.40 (m, 1H), 1.97-1.50 (m, 18H)

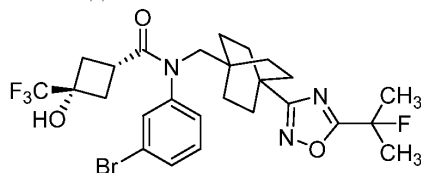
Стадия F. Промежуточное соединение 576F. Получение 3-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



К перемешиваемому раствору 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (1,9 г, 7,13 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 3-броманилин (1,227 г, 7,13 ммоль) и AcOH (0,817 мл, 14,27 ммоль), а затем молекулярные сита 4 Å (100 мг). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 60°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и к ней добавляли цианоборгидрид натрия (1,345 г, 21,40 ммоль), и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в холодной воде (50 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением 3-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина (2,3 г, 5,45 ммоль, выход 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.01-6.92 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.79 (t, J=5.9 Гц, 1H), 2.80 (d, J=5.8 Гц, 2H), 1.90-1.79 (m, 9H), 1.75 (s, 3H), 1.62-1.48 (m, 6H). MS (ESI) 422 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 576G. Получение (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 3-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина (1,8 г, 4,26 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли (цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновую кислоту (0,942 г, 5,11 ммоль), а затем пиридин (1,724 мл, 21,31 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли POCl<sub>3</sub> (0,993 мл, 10,65 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при 0°C добавляли DCM (250 мл). Органический раствор промывали холодной водой (2×30 мл), а затем соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид: (1,65 г, 2,80 ммоль, выход 66%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.59 (br. s., 2H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 9H), 1.45-

1.33 (m, 6H). MS (ESI) 588 (M+H).

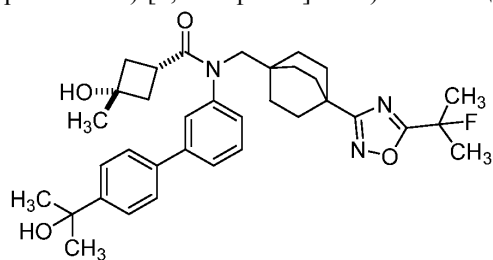
Стадия Н. Пример 576. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

К перемешиваемому раствору (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида (20 мг, 0,034 ммоль) и (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты (6,12 мг, 0,034 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл)/H<sub>2</sub>O (0,1 мл) при комнатной температуре добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,39 мг, 0,068 ммоль). Через раствор барботировали газообразный аргон в течение 5 мин, а затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,5 мг, 0,340 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: Колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ-ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-80% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида (12,9 мг, 0,019 ммоль, выход 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.71-7.60 (m, 4H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.85 (quin, J=9.0 Гц, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 12H), 1.55-1.35 (m, 12H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 19; MS (ESI) 644 (M+H).

Пример 577.

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метилциклобутан-1-карбоксамида

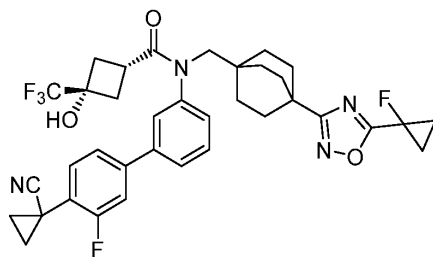


(577)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576Е и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (14,2 мг, 0,024 ммоль, выход 51%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65-7.55 (m, 6H), 7.49 (t, J=15.60 Гц, 1H), 7.30 (d, J=8.00 Гц, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 12H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 12H), 0.98 (s, 3H); FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 23; MS (ESI) 590 (M+H).

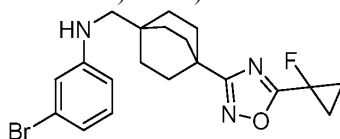
Пример 578.

(цис)-N-(4'-(1-цианоциклопропил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида



(578)

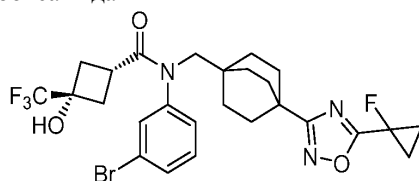
Стадия А. Промежуточное соединение 578А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 194Е и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1,1 г, 2,62 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 420 (M+2).

Стадия В. Промежуточное соединение 578В. Получение (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(1-

фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 578А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (420 мг, 0,594 ммоль, выход 50%), в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 586 (M+H).

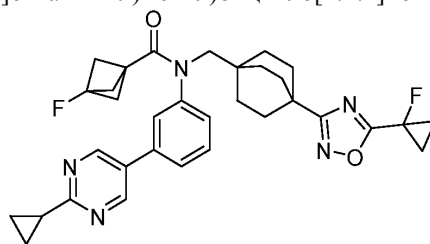
Стадия С. Пример 578. Получение (цис)-N-(4'-(1-цианоциклопропил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 578В и соответствующего сложного боратного эфира там, где это необходимо: (9,8 мг, 0,015 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 (s, 1H), 7.72 (t, J=19.60 Гц, 2H), 7.61 (d, J=9.60 Гц, 1H), 7.54 (q, J=22.00 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8.00 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 10H), 1.52-1.44 (m, 10H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 92; MS (ESI) 667 (M+H).

Пример 579.

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



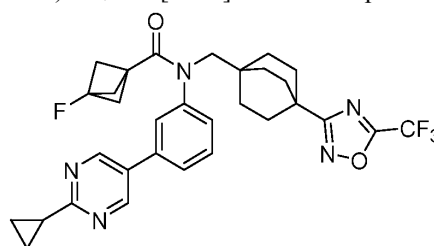
(579)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 573А и соответствующего сложного боратного эфира там, где это необходимо: (9,8 мг, 0,017 ммоль, выход 30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (s, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.60 (d, J=15.7 Гц, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 6H), 1.79-1.67 (m, 8H), 1.54-1.36 (m, 8H), 1.11-1.05 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 45; MS (ESI) 572 (M+H).

Пример 580.

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-3-фтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



(580)

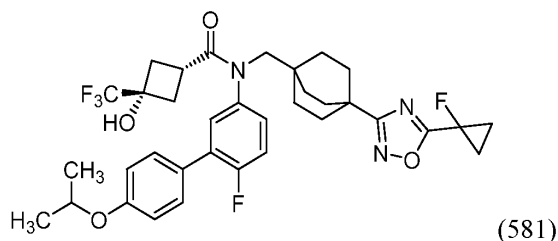
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 572А и соответствующего сложного боратного эфира там, где это необходимо: (2,2 мг, 3,48 мкмоль, выход 8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.60 Гц, 1H), 7.58 (t, J=15.60 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.00 Гц, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 12H), 1.50-1.47 (m, 6H), 1.10-1.04 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 160; MS (ESI) 582 (M+H).

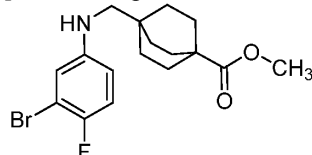
Пример 581.

(цис)-N-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



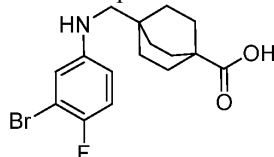


Стадия А. Промежуточное соединение 581А. Получение метил 4-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



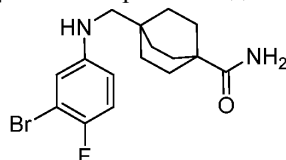
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-бром-4-фторанилина и промежуточного соединения 88В там, где это необходимо: (1,5 г, 4,05 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 370 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 581В. Получение 4-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



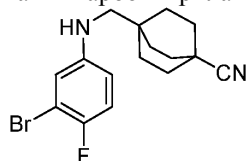
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 175В, путем замены промежуточного соединения 581А там, где это необходимо: (1,2 г, 3,37 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 356 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 581С. Получение 4-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



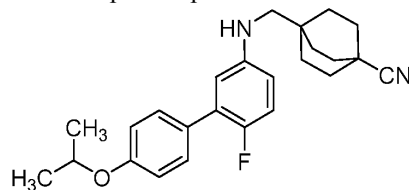
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 184А, путем замены промежуточного соединения 581В там, где это необходимо: (2 г неочищенный) в виде коричневого воска, который использовали как таковой на следующей стадии. MS (ESI) 355 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 581D. Получение 4-(((3-бром-4-фторфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



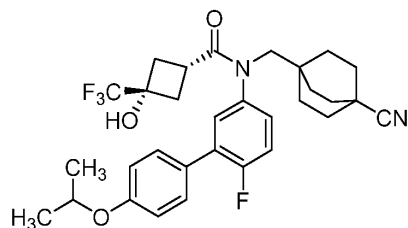
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 194D, путем замены промежуточного соединения 581С там, где это необходимо: (1,6 г, 4,74 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 339 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 581Е. Получение 4-(((6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



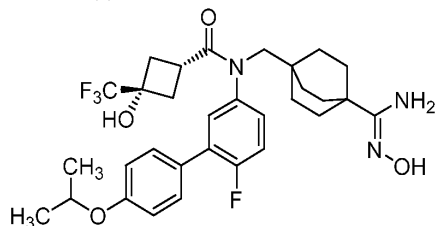
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 581D там, где это необходимо: (500 мг, 1,274 ммоль, выход 86%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 393 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 581F. Получение (цис)-N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 581E и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (300 мг, 0,537 ммоль, выход 56%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 559 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 581G. Получение (цис)-N-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-N-((4-((Z)-N'-гидроксикарбамимидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88F, путем замены промежуточного соединения 581F там, где это необходимо: (240 мг, 0,406 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 592 (M+H).

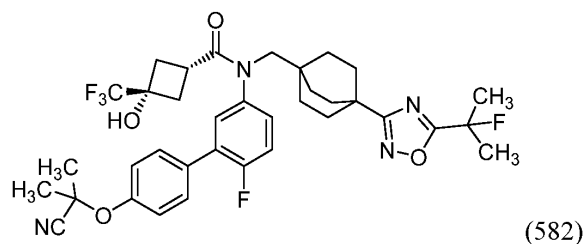
Стадия H. Пример 581. Получение (цис)-N-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3A, путем замены промежуточного соединения 581G и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (16,4 мг, 0,025 ммоль, выход 49%).

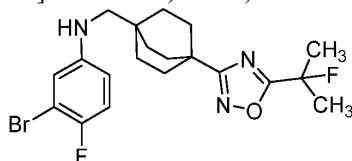
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (dd,  $J=7.09, 2.45$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J=7.58$  Гц, 2H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=8.80$  Гц, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (dt,  $J=12.10, 6.17$  Гц, 1H), 3.74-3.50 (m, 2H), 2.84 (t,  $J=8.93$  Гц, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 8H), 1.52-1.35 (m, 8H), 1.30 (d,  $J=6.11$  Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 74; MS (ESI) 660 (M+H).

Пример 582.

(цис)-N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



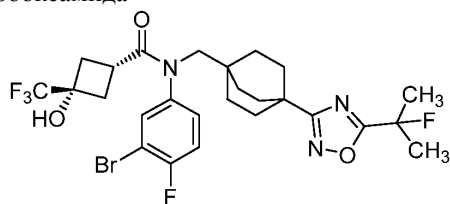
Стадия A. Промежуточное соединение 582A. Получение 3-бром-4-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены 3-бром-4-фторанилина и промежуточного соединения 576С там, где это необходимо: (590 мг, 1,340 ммоль, выход 85%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 440 (M+H).

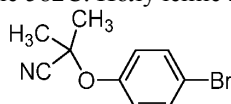
Стадия B. Промежуточное соединение 582B. Получение (цис)-N-(3-бром-4-фторфенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-

(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 582А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (240 мг, 0,396 ммоль, выход 58%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 608 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 582С. Получение 2-(4-бромфенокси)-2-метилпропаннитрила

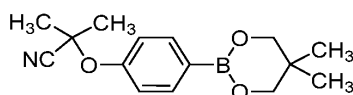


К перемешиваемому раствору 2-(4-бромфенокси)-2-метилпропановой кислоты (2,0 г, 7,72 ммоль) и хлорида аммония (2,064 г, 38,6 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли BOP (5,12 г, 11,58 ммоль). Реакционную смесь охладжали до 0°C и по каплям добавляли TEA (3,23 мл, 23,16 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в пиридине (20 мл) и охладжали до 0°C. К этой реакционной смеси добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (2,432 г, 11,58 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл).

Объединенные органические слои промывали 1,5 N водным раствором HCl (2×50 мл), а затем расолом (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 80% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 3,12 ммоль, выход 41%) в виде коричневого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59-7.57 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 1.69 (s, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 582D. Получение 2-(4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенокси)-2-метилпропаннитрила



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 149С, путем замены промежуточного соединения 582С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (1,0 г, 3,66 ммоль, выход 63%) в виде белого рыхлого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, J=8.00 Гц, 2H), 7.14 (d, J=8.00 Гц, 2H), 3.75 (s, 4H), 1.71 (s, 6H), 0.96 (s, 6H).

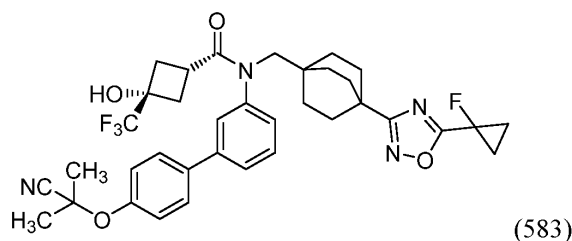
Стадия E. Пример 582. Получение (цис)-N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 582В и промежуточного соединения 582D там, где это необходимо: (12,4 мг, 0,018 ммоль, выход 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71-7.59 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.80-3.49 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 18H), 1.54-1.37 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 48; MS (ESI) 687 (M+H).

Пример 583.

(цис)-N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

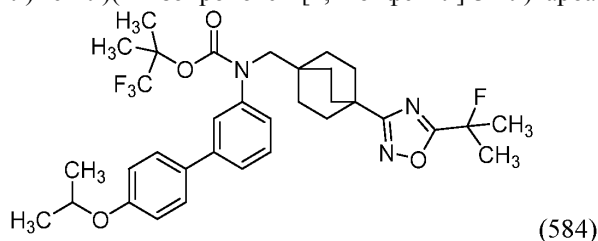


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 578В и промежуточного соединения 582D там, где это необходимо: (5,8 мг, 8,03 мкмоль, выход 24%).

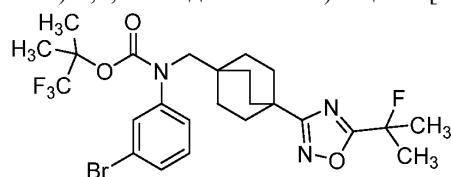
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.51 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 14H), 1.51-1.33 (m, 8H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 49; MS (ESI) 667 (M+H).

Пример 584.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 584А. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(3-бромфенил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 576D (200 мг, 0,474 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -50°C добавляли LiHMDS в THF (1,184 мл, 1,184 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли раствор пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната (236 мг, 0,947 ммоль) в 0,5 мл сухого THF при -50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 35% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,247 ммоль, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.83-1.68 (m, 12H), 1.64 (s, 6H), 1.51-1.17 (m, 6H). MS (ESI) 576 (M+H).

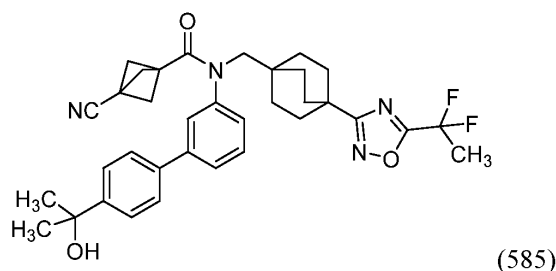
Стадия В. Пример 584. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 584А и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (13 мг, 0,020 ммоль, выход 47%).

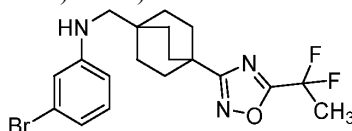
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68-7.52 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.27 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.67 (td, J=5.9, 12.1 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.85-1.70 (m, 12H), 1.65 (s, 6H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 31; MS (ESI) 632 (M+H).

Пример 585.

3-циано-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

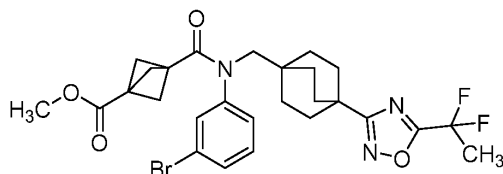


Стадия А. Промежуточное соединение 585А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



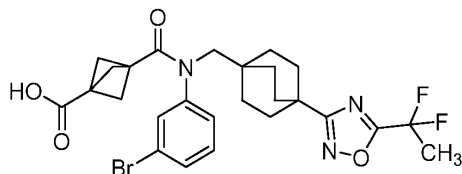
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 574С и 3-броманилина там, где это необходимо (150 мг, 0,334 ммоль, выход 68%), в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 426 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 585В. Получение метил 3-((3-бромфенил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



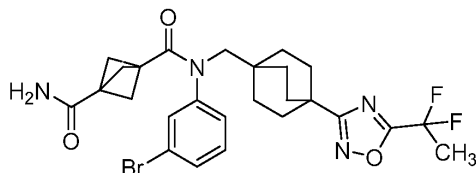
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 585А и 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо (120 мг, 0,197 ммоль, выход 84%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 578 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 585С. Получение 3-((3-бромфенил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



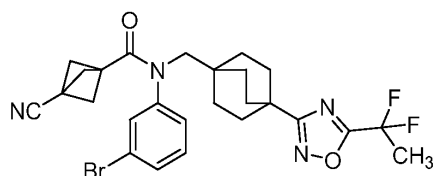
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 145В, путем замены промежуточного соединения 585В там, где это необходимо (110 мг, 0,195 ммоль, выход 94%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. MS (ESI) 564 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 585D. Получение N1-(3-бромфенил)-N1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксамида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 585С там, где это необходимо (100 мг, 0,169 ммоль, выход 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 563 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 585Е. Получение N-(3-бромфенил)-3-циано-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В, путем замены промежуточного соединения 585D там, где это необходимо (80 мг, 0,139 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77-7.72 (m, 1H), 7.62 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 3.66-3.47 (m, 2H), 2.23-1.97 (m, 9H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H). MS (ESI) 545 (M+H).

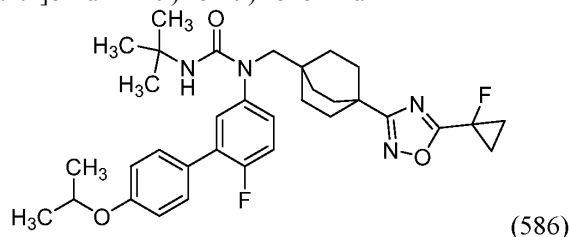
Стадия F. Пример 585. Получение 3-циано-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 585E и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (13 мг, 0,021 ммоль, выход 58%).

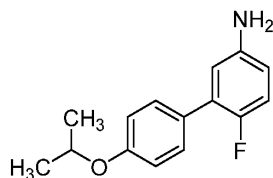
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75-7.63 (m, 4H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.38 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.65-3.49 (m, 2H), 2.20-1.93 (m, 9H), 1.86-1.72 (m, 6H), 1.58-1.28 (m, 12H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 18; MS (ESI) 601 (M+H).

Пример 586.

3-(трет-бутил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина

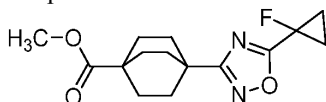


Стадия А. Промежуточное соединение 586А. Получение 6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



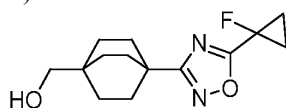
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены 3-бром-4-фторанилина и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (1,0 г, 4,08 ммоль, выход 86%). MS (ESI) 246 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 586В. Получение метил 4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



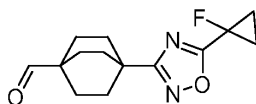
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 206С и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (2,4 г, 8,07 ммоль, выход 91%). MS (ESI) 295 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 586С. Получение 4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



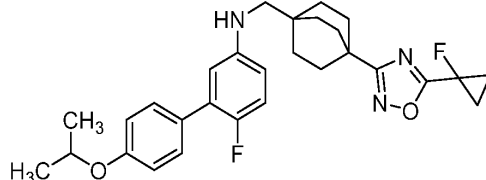
Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 586В там, где это необходимо: (1,6 г, 6,01 ммоль, выход 80%). MS (ESI) 267 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 586D. Получение 4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 586С там, где это необходимо: (1,6 г, 6,05 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 265 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 586Е. Получение 6-фтор-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-амин



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 586D и промежуточного соединения 586А там, где это необходимо: (1,6 г, 3,24 ммоль, выход 88%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 494 (M+H).

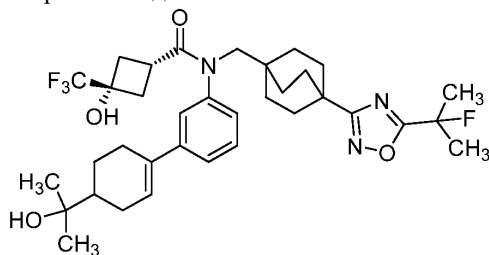
Стадия F. Пример 586. Получение 3-(трет-бутил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины

К перемешиваемому и охлажденному раствору промежуточного соединения 586Е (30 мг, 0,061 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли трифосген (27,1 мг, 0,091 ммоль), а затем TEA (0,051 мл, 0,365 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре добавляли 2-метилпропан-2-амин (4,45 мг, 0,061 ммоль) в THF (2 мл), а затем TEA (0,051 мл, 0,365 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 2-минутное удерживание при 15% В, 15-57% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 0,034 ммоль, выход 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.42 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.03 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.68 (td, J=6.0, 12.0 Гц, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.87-1.65 (m, 8H), 1.49-1.35 (m, 8H), 1.30 (d, J=5.9 Гц, 6H), 1.21 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 36; MS (ESI) 593 (M+H).

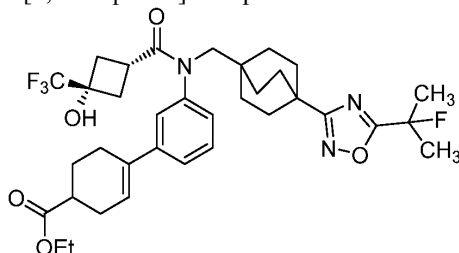
Пример 587.

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



(587)

Стадия А. Промежуточное соединение 587А. Получение этил 3'-((цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соедине-

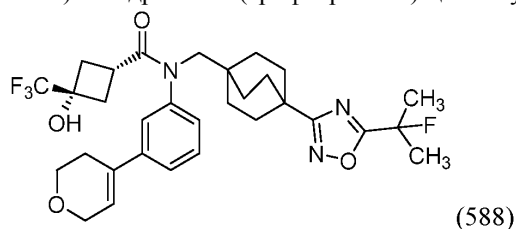
ния по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576Е и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (44 мг, 0,066 ммоль, выход 78%); MS (ESI) 662 (M+H).

Стадия В. Пример 587. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

Раствор промежуточного соединения 587А (40 мг, 0,060 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до 0°C и добавляли метилмагнийбромид (0,201 мл, 0,604 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл). Водную смесь экстрагировали EtOAc (15 мл), и органический слой промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-65% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, 0,019 ммоль, выход 32%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44-7.29 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.31-6.17 (m, 1H), 4.23-3.99 (m, 1H), 3.76-3.50 (m, 2H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.47-2.22 (m, 4H), 2.12-1.87 (m, 5H), 1.83-1.64 (m, 12H), 1.54-1.33 (m, 6H), 1.31-1.16 (m, 2H), 1.09 (d, J=3.7 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 42; MS (ESI) 648 (M+H).

Пример 588.

(цис)-N-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

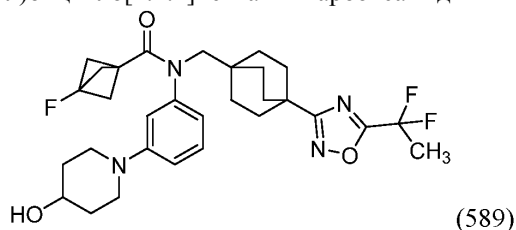


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576Е и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (4,1 мг, 0,007 ммоль, выход 16%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71-7.33 (m, 4H), 7.30-7.16 (m, 1H), 6.57-6.46 (m, 1H), 6.39-6.29 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.24 (br d, J=2.45 Гц, 1H), 3.83 (t, J=5.50 Гц, 1H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.01-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 12H), 1.52-1.31 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 395; MS (ESI) 592 (M+H).

Пример 589.

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Раствор, содержащий промежуточное соединение 527В (70 мг, 0,130 ммоль), пиперидин-4-ол (15,78 мг, 0,156 ммоль), карбонат цезия (127 мг, 0,390 ммоль) и (R)-(+)-BINAP (16,19 мг, 0,026 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли аргоном три раза и добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (11,91 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-50% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(4-гидроксипиперидин-1-

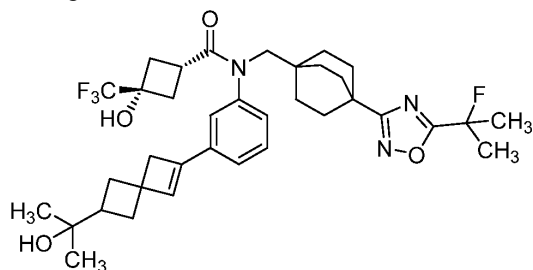


ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (1,0 мг, 1,679 мкмоль, выход 1%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.23 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.92 (dd, J=1.7, 8.6 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 4.68 (d, J=4.2 Гц, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.13 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.95-1.72 (m, 14H), 1.54-1.37 (m, 8H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 436; MS (ESI) 559 (M+H).

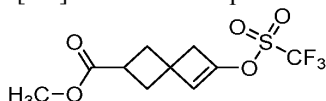
Пример 590.

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гепт-1-ен-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



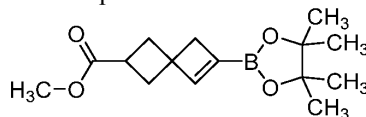
(590)

Стадия А. Промежуточное соединение 590А. Получение метил 6-(((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору LiHMDS (8,92 мл, 8,92 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор метил 6-оксоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 2,97 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C и перемешивали в течение 45 мин. Затем по каплям добавляли раствор N-(5-хлорпирдин-2-ил)-1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (2,34 г, 5,95 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), а затем рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением метил 6-(((трифторметил)сульфонил)окси)спиро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилата (500 мг, 1,665 ммоль, выход 56%) в виде желтого масла. MS (ESI) 318 (M+18).

Стадия В. Промежуточное соединение 590В. Получение метил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 590А (300 мг, 0,999 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (507 мг, 1,998 ммоль) и ацетат калия (441 мг, 4,50 ммоль). Полученную реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36,6 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (20 мл). Полученный раствор промывали водой (10 мл), а затем соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 80% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[3.3]гепт-5-ен-2-карбоксилата (150 мг, 0,539 ммоль, выход 54%) в виде коричневого масла. MS (ESI) 214 (N-64, аддукт бороновой кислоты и воды).

Стадия С. Пример 590. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гепт-1-ен-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

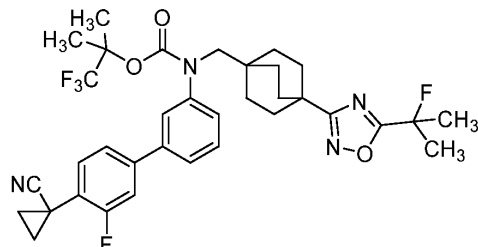
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576Е и промежуточного соединения 590В там, где это необходимо: (7,1 мг, 10,76 мкмоль, выход 24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43-7.32 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (s,

1H), 4.10 (d, J=1.5 Гц, 1H), 3.81-3.43 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.32 (br t, J=10.9 Гц, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 12H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.07-0.98 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 11; MS (ESI) 660 (M+H).

Пример 591.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4'-(1-цианоциклопропил)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамат



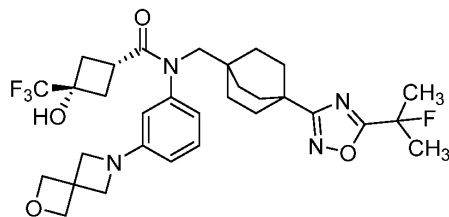
(591)

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 584А и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (20 мг, 0,030 ммоль, выход 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.78-7.64 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.82-1.71 (m, 14H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.41 (br dd, J=7.1, 7.8 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 77; MS (ESI) 657 (M+H).

Пример 592.

(цис)-N-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



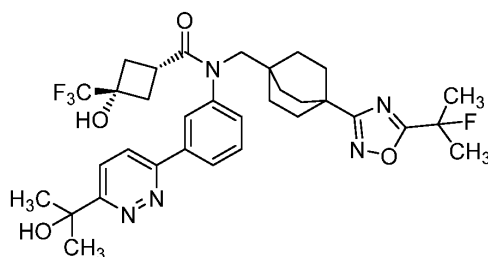
(592)

Раствор, содержащий промежуточное соединение 576Е (25 мг, 0,042 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептана гемиоксалат (12,25 мг, 0,042 ммоль), X-PHOS (4,05 мг, 8,50 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,7 мг, 0,085 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали и снова заполняли аргоном три раза и добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,89 мг, 4,25 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной 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-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 35% В, 35-85% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (14,9 мг, 0,025 ммоль, выход 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.24-7.14 (m, 1H), 6.62 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41-6.31 (m, 2H), 4.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.69-3.43 (m, 4H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 12H), 1.53-1.27 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 970; MS (ESI) 607 (M+H).

Пример 593.

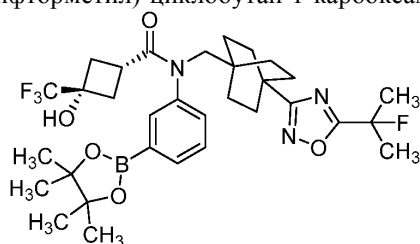
(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридазин-3-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



(593)

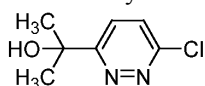
Стадия А. Промежуточное соединение 593А. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамид



Раствор промежуточного соединения 576Е (100 мг, 0,170 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (51,8 мг, 0,204 ммоль) и ацетата калия (41,7 мг, 0,425 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали и снова заполняли аргоном в течение 5 мин и добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,95 мг, 0,014 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,118 ммоль, выход 69%). MS (ESI) 636 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 593В. Получение 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)пропан-2-ола



К перемешиваемому раствору метилмагнийбромида (5,79 мл, 17,38 ммоль) в THF (2,5 мл) и толуоле (10 мл) при -20°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор трет-бутанола (0,554 мл, 5,79 ммоль) в THF (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем порциями добавляли метил 6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (1 г, 5,79 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили водной 1N HCl, и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), а затем рассолом (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)пропан-2-ола (800 мг, 4,63 ммоль, выход 80%). MS (ESI) 173 (M+H)

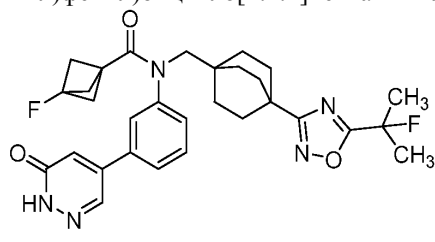
Стадия С. Пример 593. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 593 А и промежуточного соединения 593 В там, где это необходимо: (20,5 мг, 0,032 ммоль, выход 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34-8.28 (m, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 12H), 1.61-1.53 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 566. MS (ESI) 646 (M+H).

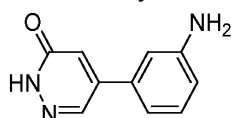
Пример 594.

3-фтор-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)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



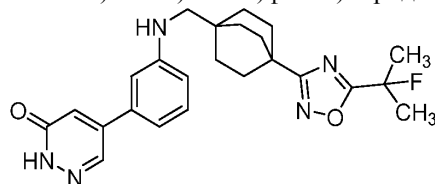
(594)

Стадия А. Промежуточное соединение 594А. Получение 5-(3-аминофенил)-пиридазин-3(2H)-она



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены 5-хлорпиридазин-3(2H)-она и (3-аминофенил)бороновой кислоты там, где это необходимо: (450 мг, 2,404 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 188 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 594В. 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 соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, путем замены промежуточного соединения 594А и промежуточного соединения 576С там, где это необходимо: (110 мг, 0,250 ммоль, выход 47%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 438 (M+H).

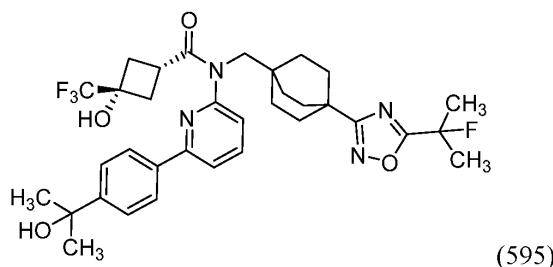
Стадия С. Пример 594. Получение 3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 594В и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (10,2 мг, 0,018 ммоль, выход 39%).

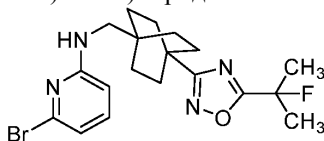
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.29-13.04 (m, 1H), 8.39 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.28 (d, J=2.0 Гц, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.29 (d, J=2.7 Гц, 1H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 14H), 1.54-1.37 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1838. MS (ESI) 567 (M+NH<sub>4</sub>).

Пример 595.

(цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксиамид

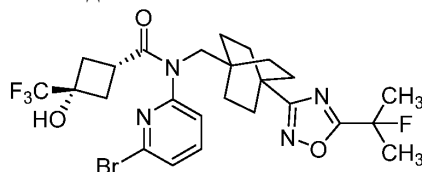


Стадия А. Промежуточное соединение 595А. Получение 6-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 576С и 6-бромпиридин-2-амина там, где это необходимо: (170 мг, 0,402 ммоль, выход 41%). MS (ESI) 423 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 595В. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксиамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 595А и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (200 мг, 0,339 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 589 (M+H).

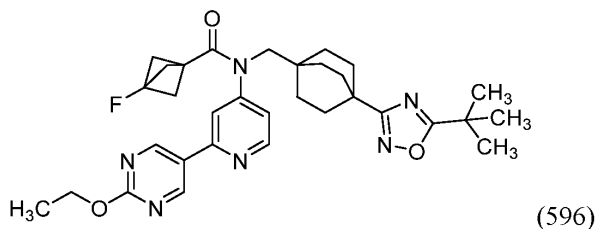
Стадия С. Пример 595. Получение (цис)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-

ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(6-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

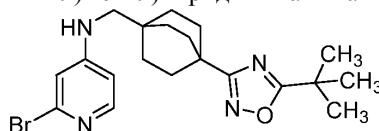
Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 595В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (12,9 мг, 0,019 ммоль, выход 56%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-8.06 (m, 3H) 7.89 (d, J=7.83 Гц, 1H) 7.60 (d, J=8.56 Гц, 2H) 7.44 (d, J=7.83 Гц, 1H) 6.53 (s, 1H) 5.10 (s, 1H) 3.82 (s, 2H) 2.95-3.08 (m, 1H) 2.25-2.38 (m, 2H) 2.02-2.21 (m, 2H) 1.78 (s, 3H) 1.63-1.77 (m, 9H) 1.46 (s, 6H) 1.31-1.44 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 64; MS (ESI) 645 (M+H).

Пример 596.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-4-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

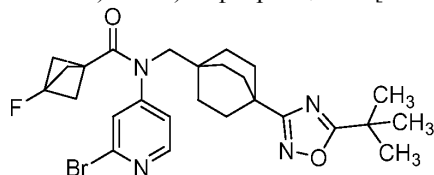


Стадия А. Промежуточное соединение 596А. Получение 2-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-4-амина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены 2-бромпиридин-4-амина и промежуточного соединения 206F там, где это необходимо: (350 мг, 0,793 ммоль, выход 62%). MS (ESI) 421 (M+2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 596В. N-(2-бромпиридин-4-ил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 596В и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (50 мг, 0,085 ммоль, выход 36%). MS (ESI) 533 (M+2H).

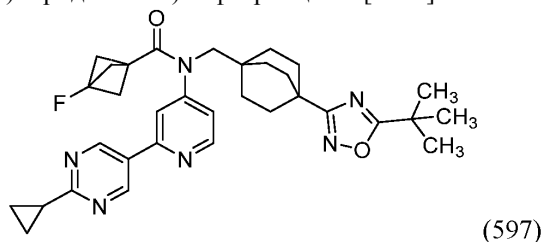
Стадия С. Пример 596. Получение N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(2-(2-этоксипиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 596В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (9,1 мг, 0,015 ммоль, выход 32%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.33 (s, 2H), 8.74 (d, J=5.4 Гц, 1H), 8.18 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=5.3, 1.8 Гц, 1H), 4.45 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.98 (d, J=2.4 Гц, 6H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 9H), 1.33 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 321; MS (ESI) 575 (M+H).

Пример 597.

N-((4-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(2-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)пиридин-4-ил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

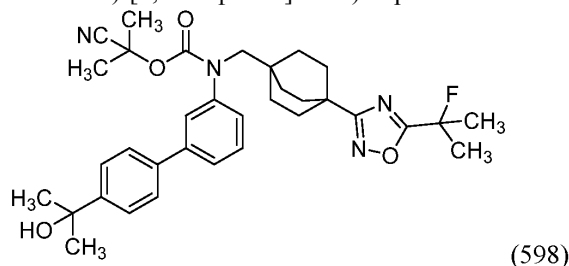


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 596В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (12,2 мг, 0,021 ммоль, выход 45%).

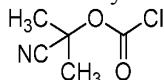
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.35 (s, 2H), 8.77 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 8.21 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.54 (dd,  $J=5.3, 1.8$  Гц, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.30 (ddd,  $J=12.8, 7.9, 5.4$  Гц, 1H), 1.97 (d,  $J=2.4$  Гц, 6H), 1.83-1.59 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.20-1.00 (m, 4H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 226; MS (ESI) 571 (M+H).

Пример 598.

2-цианопропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-карбамат



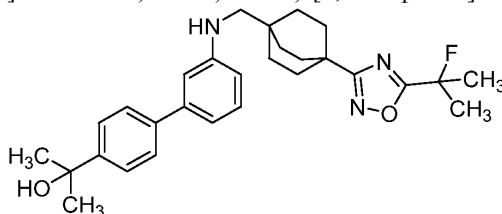
Стадия А. Промежуточное соединение 598А. Получение 2-цианопропан-2-ил карбонохлорида



К перемешиваемому раствору фосгена (3,09 мл, 5,88 ммоль) в атмосфере азота при  $-15^\circ\text{C}$  добавляли раствор 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (500 мг, 5,88 ммоль) в пиридине (1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением 2-цианопропан-2-илкарбонохлорида (300 мг, 2,040 ммоль, выход 34%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.48 (s, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 598В. Получение 2-(3'-(((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ола



Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576D и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (160 мг, 0,301 ммоль, выход 64%), MS (ESI) 478 (M+H).

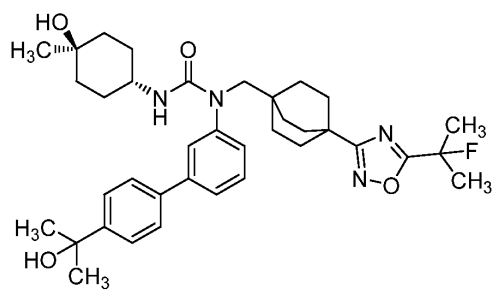
Стадия С. Пример 598. Получение 2-цианопропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 598В (30 мг, 0,063 ммоль) в DCM (1 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 598А (9,27 мг, 0,063 ммоль), а затем пиридин (5,08 мкл, 0,063 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 20% В, 20-70% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки:  $25^\circ\text{C}$ . Сбор фракций инициировали сигналами MS. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг, 9,68 мкмоль, выход 15%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.70-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.46 (t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.87-1.57 (m, 18H), 1.50-1.35 (m, 12H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 29. MS (ESI) 589 (M+H).

Пример 599.

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина

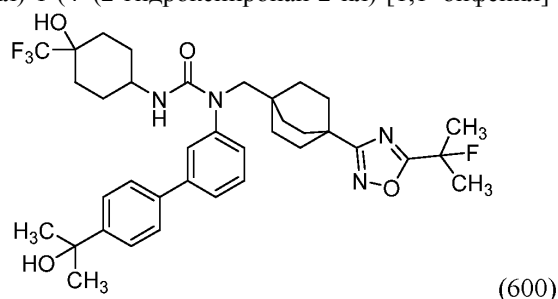


Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 598В и (транс)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ола там, где это необходимо: (22,1 мг, 0,035 ммоль, выход 38%).

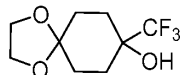
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63-7.60 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J=11.00 Гц, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.58 Гц, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 9H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.37-1.23 (m, 6H), 0.99 (s, 3H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 30; MS (ESI) 633 (M+H).

Пример 600.

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (Изомер-1)



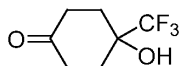
Стадия А. Промежуточное соединение 600А. Получение 8-(трифторметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола



К перемешиваемому раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (3 г, 19,21 ммоль) в THF (80 мл) при -10°C по каплям добавляли (трифторметил)триметилсилан (5,46 г, 38,4 ммоль) с последующим TBAF (1М раствор в THF) (38,4 мл, 38,4 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Полученный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные эфирные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, 15,92 ммоль, выход 83%) в виде коричневого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.83 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 4H). MS (ESI) 227 (M+H).

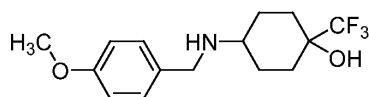
Стадия В. Промежуточное соединение 600В. Получение 4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-она



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 600А (3 г, 13,26 ммоль) в THF (80 мл) при комнатной температуре добавляли водный 1,5N раствор HCl (44,2 мл, 66,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 12,08 ммоль, выход 91%) в виде грязно-белого полутвердого вещества.

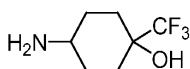
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.30 (s, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 4H).

Стадия С. Промежуточное соединение 600С1 и 600С2. Получение 4-((4-метоксибензил)амино)-1-(трифторметил)циклогексан-1-ола



К раствору промежуточного соединения 600В (1,5 г, 8,24 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (30 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,356 г, 9,88 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (5,24 г, 24,71 ммоль) и АсОН. (0,943 мл, 16,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и нейтрализовали добавлением 10% водного раствора NaOH (20 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 600С1 (800 мг, 2,64 ммоль, выход 64%), MS (ESI) 304 (M + H) и промежуточного соединения 600С2 (900 мг, 2,97 ммоль, выход 72%) MS (ESI) 304 (M + H) в виде коричневого масла.

Стадия D. Промежуточное соединение 600D. Получение 4-амино-1-(трифторметил)-циклогексан-1-ола



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 600С1 (0,8 г, 2,64 ммоль) в этаноле (20 мл) дегазировали и снова заполняли азотом три раза, и добавляли 10% Pd/C (0,281 г, 0,264 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре под баллоном с водородом (1 атм) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 2,184 ммоль, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 184 (M+H).

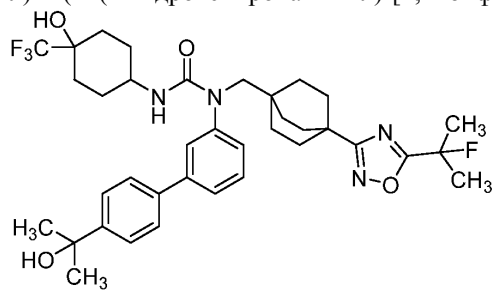
Стадия E. Пример 600. Получение 1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевины

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 598В и 600D там, где это необходимо: (9,9 мг, 0,014 ммоль, выход 15%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66-7.52 (m, 6H), 7.48 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.82-1.65 (m, 14H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 14H), 1.37-1.25 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 16; MS (ESI) 687 (M+H).

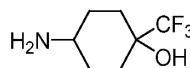
Пример 601.

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина (Изомер-2)



(601)

Стадия A. Промежуточное соединение 601A. Получение 4-амино-1-(трифторметил)-циклогексан-1-ола



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 600D, путем использования промежуточного соединения 600С2 там, где это необходимо. (0,42 г, 2,293 ммоль, выход 87%). MS (ESI) 184 (M+H).

Стадия G. Пример 601. Получение 1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевины

Указанное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 598В и промежуточного соединения 601А там, где это необходимо: (5,2 мг, 7,27 мкмоль, выход 8%).

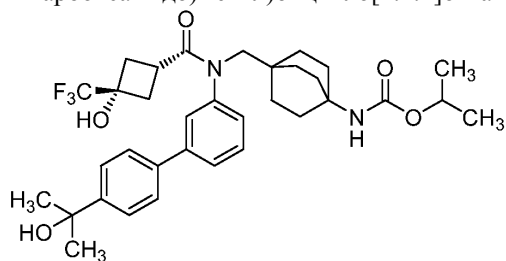
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.29 (br d,



$J=7.6$  Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.42 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 17H), 1.55-1.32 (m, 14H). FXR  $EC_{50}$  (нМ) = 246; MS (ESI) 687 (M+H).

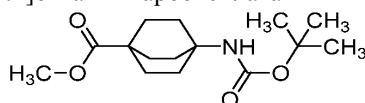
Пример 602.

Изопропил (4-(((цис)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат



(602)

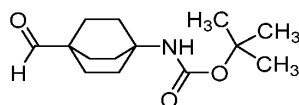
Стадия А. Промежуточное соединение 602А. Получение метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (5 г, 9,42 ммоль) в толуоле (50 мл) при 0°C добавляли дифенилфосфорилазид (5,06 мл, 23,56 ммоль), а затем ТЕА (3,28 мл, 23,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до 110°C в течение 1 ч. Добавляли трет-бутанол (11,27 мл, 118 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток восстанавливали в смеси этилацетата (50 мл) и воды (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 80 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 25% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 11,74 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.42 (br s, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 12H), 1.41-1.27 (m, 9H).

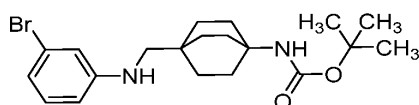
Стадия В. Промежуточное соединение 602В. Получение трет-бутил (4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



К раствору промежуточного соединения 602А (1,0 г, 3,50 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C добавляли ЛАН (5,26 мл, 5,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин и гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и полученный раствор фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,41 г, 1,618 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 6.51-6.43 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 6H), 1.63-1.57 (m, 6H), 1.36 (s, 9H).

Стадия С. Промежуточное соединение 602С. Получение трет-бутил (4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата

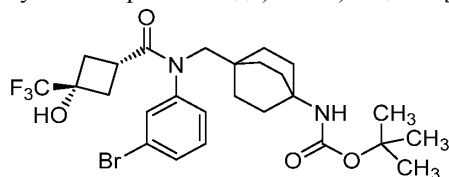


Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем использования промежуточного соединения 602В и 3-броманилина там, где это необходимо: (0,32 г, 0,782 ммоль, выход 40%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.96-6.89 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.63-6.50 (m, 2H), 6.32 (br s, 1H), 5.67 (t,  $J=5.5$  Гц, 1H), 2.71 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 1.80-1.67 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 6H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI) 409

(M+H).

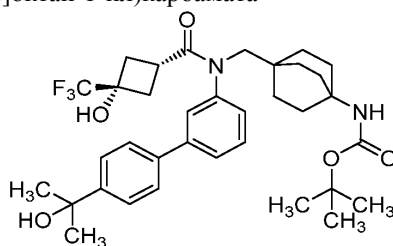
Стадия D. Промежуточное соединение 602D. Получение трет-бутил(4-(((цис)-N-(3-бромфенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем использования промежуточного соединения 602C и соответствующей кислоты там, где это необходимо: (0,32 г, 0,528 ммоль, выход 72%) в виде грязно-белого твердого вещества.

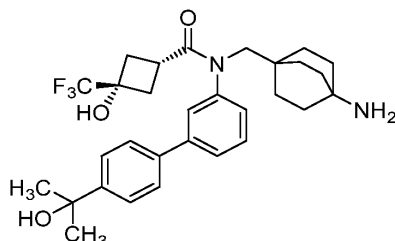
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69-7.61 (m, 1H), 7.53 (br d, J=6.5 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 12H), 1.45-1.14 (m, 9H). MS (ESI) 575 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 602E. Получение трет-бутил (4-(((цис)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем использования промежуточного соединения 602D и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (0,21 г, 0,306 ммоль, выход 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 631 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 606F. Получение (цис)-N-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 602E (100 мг, 0,159 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C добавляли раствор 4M HCl в 1,4-диоксане (0,198 мл, 0,793 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,053 ммоль, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества MS (ESI) 531 (M+H).

Стадия G: Пример 602. Получение изопропил (4-(((цис)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата

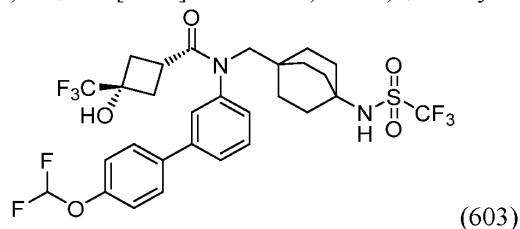
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 602F (50 мг, 0,094 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,016 мл, 0,094 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли изопропилхлорформиат (11,55 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и органический раствор промывали водой (10 мл), а затем рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: (колонка: Waters XBridge BEH C18 XP (50×2,1 мм) 2,5 мкм; подвижная фаза A: ацетонитрил 5:95: вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% B в течение 3 минут; скорость потока: 1,1 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением изопропил (4-(((цис)-3-гидрокси-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-

карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)карбамата (9,6 мг, 0,016 ммоль, выход 17%).

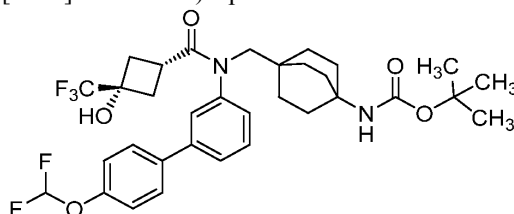
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66-7.60 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.58-6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 6H), 1.56-1.46 (m, 7H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.11 (d, J=6.11 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 142; MS (ESI) 617 (M+H).

Пример 603.

(цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-N-((4-(трифторметил)сульфонамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

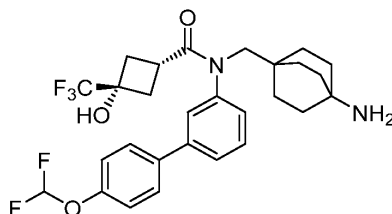


Стадия А. Промежуточное соединение 603А. Получение трет-бутил (4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, с использованием промежуточного соединения 602D и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (350 мг, 0,449 ммоль, выход 53%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 639 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 603В. Получение (цис)-N-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 606F, с использованием промежуточного соединения 603А и соответствующей бороновой кислоты так, где это необходимо: (200 мг, 0,260 ммоль, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 539 (M+H).

Стадия С. Пример 603. Получение (цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-N-((4-(трифторметил)сульфонамидо)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамид

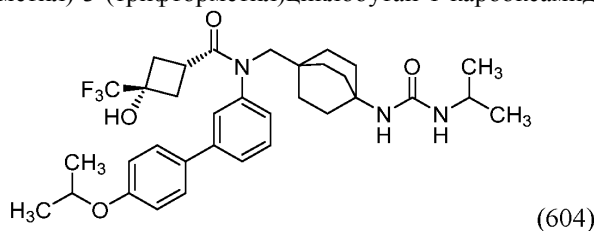
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 603В (20 мг, 0,037 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (3,12 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (11,52 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и органический раствор промывали водой (10 мл), а затем рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенное соединение очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: (колонка: Waters XBridge ВЕН С18 ХР (50×2,1 мм), 2,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH<sub>4</sub>ОAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; скорость потока: 1,1 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 0,012 ммоль, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.54-7.09 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 3.72-3.50 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H),

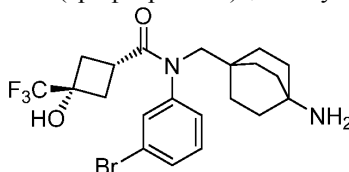
1.81-1.61 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1821; MS (ESI) 671 (M+H).

Пример 604.

(цис)-3-гидрокси-N-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-изопропилуреидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



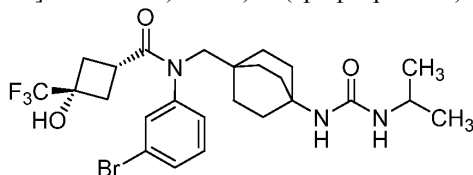
Стадия А. Промежуточное соединение 604А. Получение (цис)-N-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-бромфенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 602D (100 мг, 0,174 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли TFA (0,013 мл, 0,174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,121 ммоль, выход 70%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.89-7.68 (m, 4H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.49-7.28 (m, 2H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 6H), 1.47-1.29 (m, 6H). MS (ESI) 475 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 604В. Получение (цис)-N-(3-бромфенил)-3-гидрокси-N-((4-(3-изопропилуреидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 604А (0,12 г, 0,252 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (0,106 мл, 0,757 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2-изоцианатопропан (0,032 г, 0,379 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и органический раствор промывали водой (10 мл), а затем соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 4 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 35% В). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,111 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 560 (M+H).

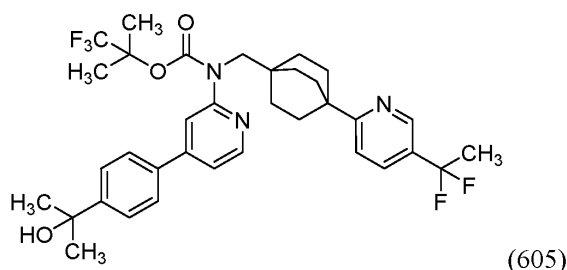
Стадия С. Пример 604. Получение (цис)-3-гидрокси-N-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-изопропилуреидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, с использованием промежуточного соединения 604В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (9 мг, 0,015 ммоль, выход 16%).

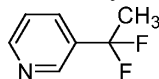
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67-7.56 (m, 4H), 7.46 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.41 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.68 (td, J=6.0, 12.2 Гц, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 2.82 (t, J=8.9 Гц, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 12H), 0.96 (d, J=6.6 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 968; MS (ESI) 616 (M+H).

Пример 605.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-1)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат



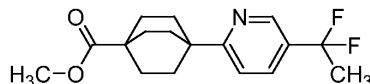
Стадия А. Промежуточное соединение 605А. Получение 3-(1,1-дифторэтил)-пиридина



К перемешиваемому раствору 1-(пиридин-3-ил)этан-1-она (10,00 г, 83 ммоль) в DCM (100 мл) в реакционном сосуде с завинчивающейся крышкой добавляли трифторид диэтиламиносеры (32,7 мл, 248 ммоль). Реакционный сосуд закрывали завинчивающейся крышкой в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли к охлажденному водному 2N раствору NaOH, и экстрагировали DCM (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 120 г; А = гексаны, В = EtOAc; 30-минутный градиент; от 0% В до 30% В; скорость потока = 120 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 48,9 ммоль, выход 59%) в виде бледно-желтой жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (dd, J=1.0, 2.2 Гц, 1H), 8.72 (td, J=0.7, 4.9 Гц, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 3H).

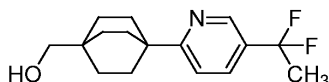
Стадия В. Промежуточное соединение 605В. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксил ата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2,224 г, 10,48 ммоль), N-гидроксифтальмида (1,710 г, 10,48 ммоль) и DMAP (0,043 г, 0,349 ммоль) в DMSO (40 мл) добавляли N,N'-диизопропилкарбодимид (1,633 мл, 10,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. В другом сосуде промежуточное соединение 605А (1,00 г, 6,99 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл) и добавляли TFA (1,076 мл, 13,97 ммоль). Эту смесь добавляли к указанной выше реакционной смеси, а затем 2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрил (4CZIPN) (0,055 г, 0,070 ммоль). Всю перемешанную реакционную смесь дегазировали и снова заполняли азотом, и облучали двумя синими светодиодами (34 Вт) в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем 40 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 10% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 4,69 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (dd, J=0.9, 2.5 Гц, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.46 (dd, J=0.8, 8.3 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.92-1.78 (m, 12H). MS (ESI) 310 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 605С. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



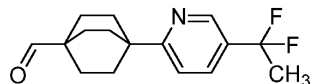
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 605В (4,4 г, 14,22 ммоль) в THF (44 мл) по каплям при -78°C добавляли гидрид диизобутилалюминия в THF (1,0 М) (35,6 мл, 35,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), промывали органический слой водным 1,5N раствором HCl (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем 80 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока

= 80 мл/мин).

Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 11,37 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (br s, 1H), 7.88 (dd, J=2.5, 8.0 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 4.38 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.09 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.00 (t, J=19.1 Гц, 3H), 1.87-1.78 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H). MS (ESI) 282 (M+H).

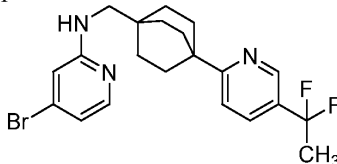
Стадия D. Промежуточное соединение 605D. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 605C (3,20 г, 11,37 ммоль) в DCM (64 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (4,2 г, 11,37 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли DCM (50 мл), промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем 24 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, 8,05 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51-9.45 (m, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.91 (dd, J=2.5, 8.5 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.5 Гц, 1H), 2.01 (t, J=18.8 Гц, 3H), 1.92-1.87 (m, 6H), 1.75-1.67 (m, 6H).

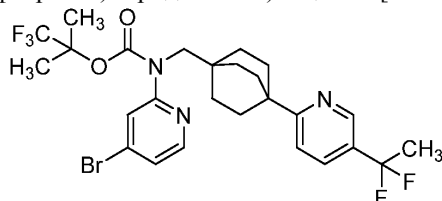
Стадия E. Промежуточное соединение 605E. 4-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин



К раствору промежуточного соединения 605D (1,0 г, 3,58 ммоль) и 4-бромпиридин-2-амин (563 мг, 3,25 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,373 мл, 6,51 ммоль), а затем молекулярные сита 4Å (100 мг). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли цианоборгидрид натрия (409 мг, 6,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и выливали в воду (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 1,833 ммоль, выход 56%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (dd, J=1.0, 2.5 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=2.5, 8.0 Гц, 1H), 7.81 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.45 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.78 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.66 (t, J=6.0 Гц, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 3.15 (dd, J=5.8, 18.3 Гц, 2H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 6H). MS (ESI) 436 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 605F. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-бромпиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 605E (0,25 г, 0,573 ммоль) в THF (2 мл), охлажденному до -50°C, по каплям добавляли гексаметилдисилазан лития в THF (1,0 М) (1,432 мл, 1,432 ммоль) в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли раствор пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната (0,214 г, 0,859 ммоль) в THF (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом

(15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 0,390 ммоль, выход 68,0%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 590 (M+H).

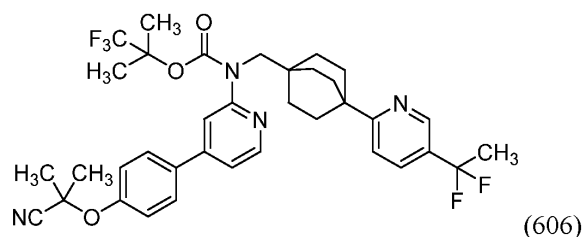
Стадия G. Пример 605. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

Смесь промежуточного соединения 605F (30 мг, 0,051 ммоль), (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты (9,15 мг, 0,051 ммоль) и  $K_2CO_3$  (14,04 мг, 0,102 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и  $H_2O$  (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через смесь барботировали газообразный аргон в течение 5 мин. Добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (1,859 мг, 2,54 мкмоль) и через смесь барботировали газообразный аргон в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 28-85% B в течение 20 минут, затем удерживание 5 минут при 100% B; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (18,7 мг, 0,029 ммоль, выход 56%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.65 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 8.6 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Гц, 3H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=1.3, 5.3 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Гц, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.89 (d, J=11.0 Гц, 2H), 1.97 (t, J=19.0 Гц, 3H), 1.80-1.68 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H). FXR  $EC_{50}$  (нМ) = 52. MS (ESI) 646 (M+H).

Пример 606.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат

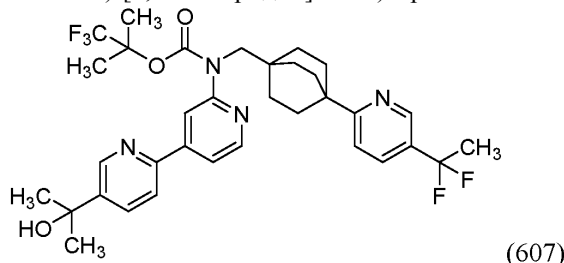


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 605F и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (15,9 мг, 0,024 ммоль, выход 47%).

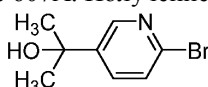
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (dd, J=1.5, 5.4 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.97 (t, J=19.0 Гц, 3H), 1.83-1.68 (m, 18H), 1.45-1.34 (m, 6H). FXR  $EC_{50}$  (нМ) = 95. MS (ESI) 671 (M+H).

Пример 607.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамат



Стадия A. Промежуточное соединение 607A. Получение 2-(6-бромпиридин-3-ил)-пропан-2-ола

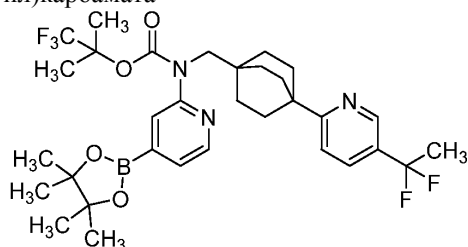


К перемешиваемому раствору метил 6-бромоникотината (1 г, 4,63 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до -30°C, по каплям добавляли бромид метилмагния в диэтиловом эфире (3M) (6,17 мл, 18,52 ммоль) в течение 3 минут. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50

мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 120 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (коричневое твердое вещество, 0,9 г, 4,17 ммоль, выход 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.48 (dd,  $J=0.7, 2.6$  Гц, 1H), 7.80 (dd,  $J=2.6, 8.3$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J=0.7, 8.3$  Гц, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 1.44 (s, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 607В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата



Смесь промежуточного соединения 605F (150 мг, 0,254 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (129 мг, 0,508 ммоль) и ацетата калия (112 мг, 1,143 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через смесь барботировали газообразный аргон в течение 5 мин. Добавляли аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9,29 мг, 0,013 ммоль) и через смесь барботировали газообразный аргон в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой (15 мл), рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 4 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,180 ммоль, выход 71%) в виде коричневой смолистой массы. MS (ESI) 556 (M+H).

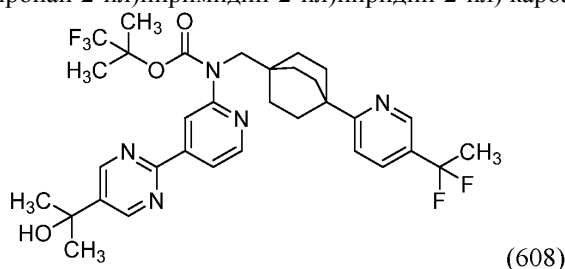
Стадия С. Пример 607. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)карбамата

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 607А и промежуточного соединения 607В там, где это необходимо: (10,1 мг, 0,015 ммоль, выход 31%).

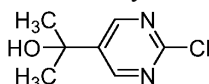
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=4.4$  Гц, 1H), 7.84 (dd,  $J=2.0, 8.6$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.97 (t,  $J=19.1$  Гц, 3H), 1.83-1.66 (m, 12H), 1.50 (s, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 96. MS (ESI) 647 (M+H).

Пример 608.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 608А. Получение 2-(2-хлорпиримидин-5-ил)пропан-2-ола



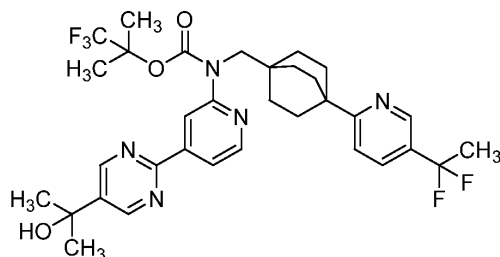
К перемешиваемому раствору метил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (1 г, 5,79 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3 М) (5,79 мл, 17,38 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очи-



шали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 24 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (коричневое твердое вещество, 750 мг, 4,35 ммоль, выход 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 2H), 5.33-5.30 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

Стадия В. Пример 608. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата

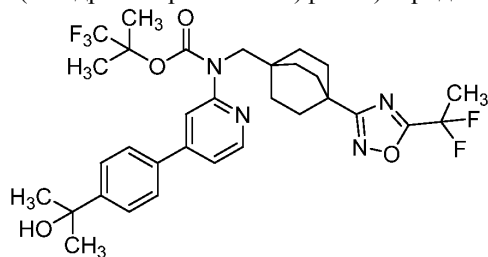


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 608А и промежуточного соединения 607В там, где это необходимо: (7,3 мг, 0,011 ммоль, выход 24%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 2H), 8.65 (d,  $J=1.2$  Гц, 1H), 8.59 (d,  $J=5.1$  Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (dd,  $J=1.3, 5.3$  Гц, 1H), 7.84 (dd,  $J=2.2, 8.6$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.97 (t,  $J=19.1$  Гц, 3H), 1.84-1.66 (m, 12H), 1.53 (s, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 301. MS (ESI) 648 (M+H).

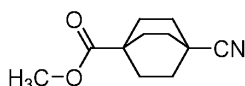
Пример 609.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат



(609)

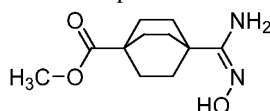
Стадия А. Промежуточное соединение 609А. Получение метил 4-цианобицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 23,56 ммоль) в EtOAc (75 мл) добавляли хлорид аммония (2,52 г, 47,1 ммоль), DIPEA (20,57 мл, 118 ммоль) и 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в EtOAc (45 г, 70,7 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли остаточную воду (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали, сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, 22,77 ммоль, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.60-3.55 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.75-1.68 (m, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 609В. Получение метил (E)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

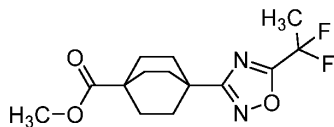


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609А (7,6 г, 39,3 ммоль) в этаноле (160 мл) добавляли гидроксиламин (50% водный раствор, 12,05 мл, 197 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (100 мл). Твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,3 г, 36,7 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 3H), 1.73-1.63 (m, 12H).

MS (ESI) 227 (M+H).

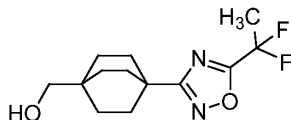
Стадия С. Промежуточное соединение 609С. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609В (2 г, 8,84 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 2,2-дифторпропановую кислоту (1,459 г, 13,26 ммоль), бензотриазол-1-ил окситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (4,3 г, 9,72 ммоль), а затем ТЕА (4,93 мл, 35,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 40 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 6,99 ммоль, выход 79%) в виде коричневой смолистой массы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.61 (s, 3H), 2.16 (t, J=19.6 Гц, 3H), 1.94-1.78 (m, 12H).

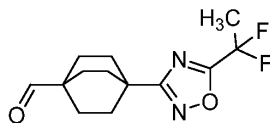
Стадия D. Промежуточное соединение 609D. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609С (2,1 г, 6,99 ммоль) в THF (20 мл) по каплям при -78°C в течение 5 минут добавляли гидрид диизобутилалюминия (1,0 М) (17,48 мл, 17,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали водным 1,5 N раствором HCl (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 40 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 6,24 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.41 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.09 (d, J=5.0 Гц, 2H), 2.15 (t, J=19.6 Гц, 3H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.50-1.41 (m, 6H).

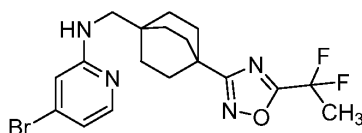
Стадия E. Промежуточное соединение 609E. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609D (1,7 г, 6,24 ммоль) в DCM (35 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (3,178 г, 7,49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (3× 50 мл). Органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 24 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 25% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 4,76 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 2.25-2.05 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 6H), 1.74-1.63 (m, 6H).

Стадия F. Промежуточное соединение 609F. Получение 4-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин

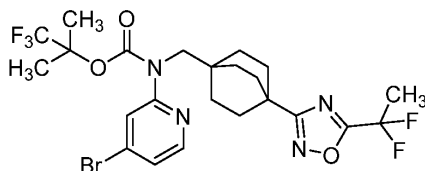


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609E (10 г, 37 ммоль) и 4-бромпиридин-2-амина (5,82 г, 33,6 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли уксусную кислоту (3,85 мл, 67,3 ммоль), а затем молекулярные сита. 4Å (500 мг).

Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли цианоборгидрид натрия (4,23 г, 67,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 120 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 21,06 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79-7.83 (m, 1H), 6.70 (t, J=5.48 Гц, 1H), 6.76 (d, J=1.51 Гц, 1H), 6.60 (dd, J=5.48, 1.70 Гц, 1H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 3H), 1.82-1.87 (m, 6H), 1.48-1.56 (m, 6H). MS (ESI) 427 (M+H).

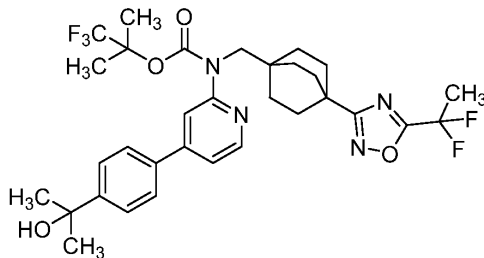
Стадия G. Промежуточное соединение 609G. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-бромпиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 609F (6,0 г, 14,04 ммоль) в THF (60 мл) добавляли LiHMDS в THF (1,0 M) (35,1 мл, 35,1 ммоль) по каплям при -50 °С в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 10 минут. К этой реакционной смеси добавляли раствор пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил) карбоната (3,5 г, 14,04 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 120 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (5,8 г, 9,98 ммоль, выход 71%) в виде бледно-желтого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 7.80 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 5.3 Гц, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H). MS (ESI) 581 (M+H).

Стадия H. Пример 609. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата



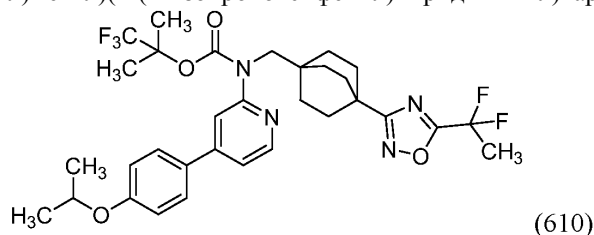
Смесь промежуточного соединения 609G (25 мг, 0,043 ммоль), (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил) бороновой кислоты (7,74 мг, 0,043 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,89 мг, 0,086 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через смесь барботировали газообразный аргон в течение 5 мин. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,573 мг, 2,150 мкмоль) и через смесь барботировали газообразный аргон в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (5 мл). Органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в сле-

дующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 28% В, 28-80% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг, 0,018 ммоль, выход 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Гц, 3H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=1.5, 5.1 Гц, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.12 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.80-1.57 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.44-1.26 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 30. MS (ESI) 637 (M+H).

Пример 610.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат

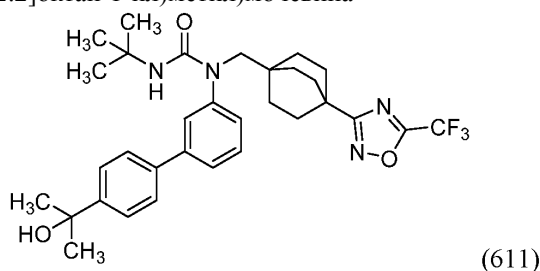


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 609В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (8,0 мг, 0,013 ммоль, выход 29,2%).

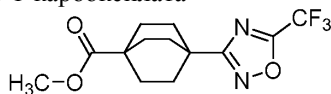
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.86-7.68 (m, 3H), 7.53 (dd, J=1.5, 5.4 Гц, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.72 (td, J=6.0, 12.0 Гц, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.12 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.84-1.72 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.30 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 47. MS (ESI) 637 (M+H).

Пример 611.

3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина



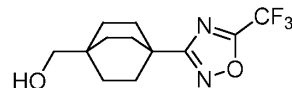
Стадия А. Промежуточное соединение 611А. Получение метил 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 206С (7 г, 30,9 ммоль) в DMF (70 мл) добавляли пиридин (5 мл, 61,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям в течение 10 минут добавляли трифторуксусный ангидрид (6,55 мл, 46,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали водной 1N HCl (2×25 мл), а затем рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем, 80 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (бесцветная жидкость, 8 г, 26,3 ммоль, выход 85%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.61 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 12H).

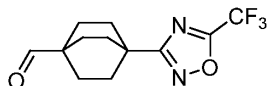
Стадия В. Промежуточное соединение 611В. Получение (4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 611A там, где это необходимо: (бесцветная жидкость, 4 г, 14,48 ммоль, выход 55%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.44 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.09 (d, J=5.5 Гц, 2H), 1.88-1.82 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 6H). MS (ESI) 279 (M+H).

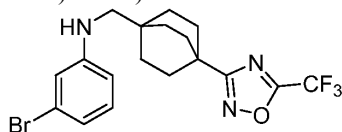
Стадия С. Промежуточное соединение 611C. Получение 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбальдегида



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3C, путем замены промежуточного соединения 611B там, где это необходимо: (бесцветная жидкость, 1,6 г, 5,83 ммоль, выход 40%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (s, 1H), 1.94-1.88 (m, 6H), 1.74-1.67 (m, 6H).

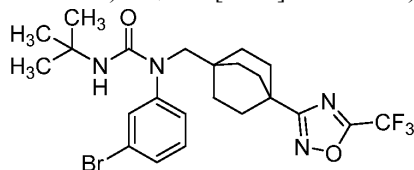
Стадия D. Промежуточное соединение 611D. Получение 3-бром-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 611C и 3-броманилина там, где это необходимо: (грязно-белое твердое вещество, 650 мг, 1,511 ммоль, выход 75%).

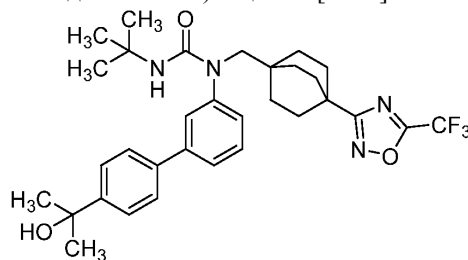
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.00-6.93 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 5.81-5.74 (m, 1H), 2.81 (d, J=5.9 Гц, 2H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.62-1.48 (m, 6H). MS (ESI) 430 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 611E. Получение 1-(4-бромпиридин-2-ил)-3-(трет-бутил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 611D и соответствующего амина там, где это необходимо: (коричневая смола, 600 мг, 1.134 ммоль, выход 69%). MS (ESI) 529 (M+H).

Стадия F. Пример 611. Получение 3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины

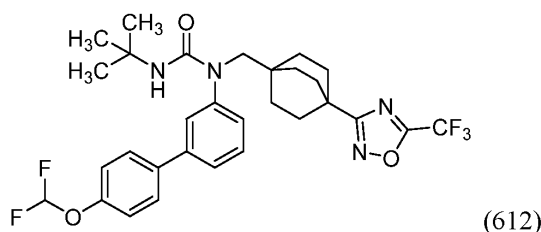


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 611E и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (7,1 мг, 10,81 мкмоль, выход 23%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67-7.43 (m, 7H), 7.31 (d, J=7.8 Гц, 1H), 5.18-4.98 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 12H), 1.21 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 41. MS (ESI) 585 (M+H).

Пример 612.

3-(трет-бутил)-1-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина

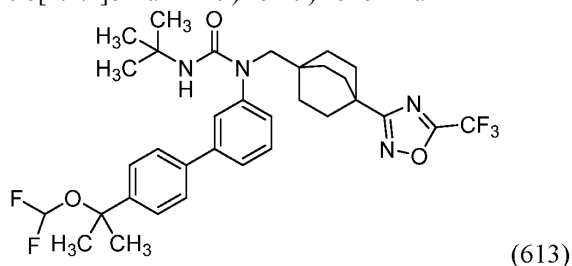


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 611Е и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (10 мг, 0,016 ммоль, выход 35%).

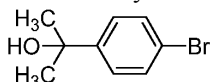
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.80-7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.37-7.10 (m, 4H), 4.75 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20 (s, 9H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 65. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 613.

3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина



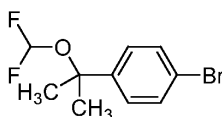
Стадия А. Промежуточное соединение 613А. Получение 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола



К перемешиваемому раствору метил-4-бромбензоата (3 г, 13,95 ммоль) в THF (30 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли метилмагнийбромид в THF (3М) (13,95 мл, 4,19 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с силикагелем, 40 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (желтая жидкость, 2,5 г, 11,62 ммоль, выход 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.29-7.55 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 1.32-1.51 (m, 6H).

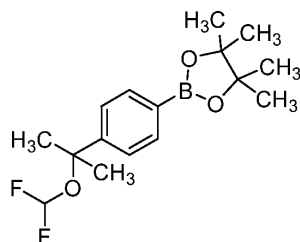
Стадия В. Промежуточное соединение 613В. Получение 1-бром-4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)бензола



К перемешиваемому раствору 2-(4-бромфенил)пропан-2-ола (1000 мг, 4,65 ммоль) в DCM (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) добавляли фтороводород калия (2905 мг, 37,2 ммоль) и (бромдифторметил)триметилсилан (2,179 мл, 13,95 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 24 г, условия: 25% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,320 ммоль, выход 28%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J=8.59$  Гц, 2H), 7.13-7.33 (m, 3H), 1.63 (s, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 613С. Получение 2-(4-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607В, путем замены промежуточного соединения 613В там, где это необходимо: (0,3 г, 0,961 ммоль, выход 51%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.65-7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.26 Гц, 2H), 6.27-6.83 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 6H), 1.29 (s, 12H).

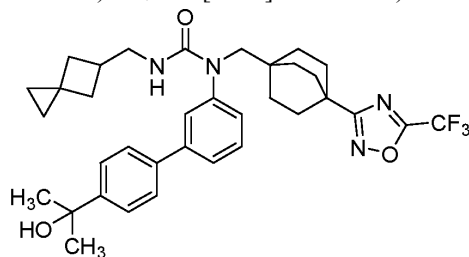
Стадия D. Пример 613. Получение 3-(трет-бутил)-1-(4'-(2-(дифторметокси)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 611Е и промежуточного соединения 613С там, где это необходимо: (5,2 мг, 7,87 мкмоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 3H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.34 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 6.80-6.39 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 79. MS (ESI) 635 (M+H).

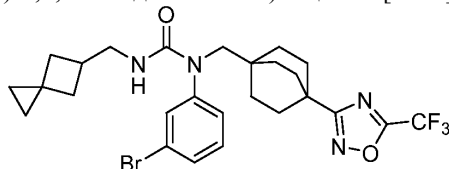
Пример 614.

1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(спиро[2.3]гексан-5-илметил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина



(614)

Стадия А. Промежуточное соединение 614А. Получение 1-(3-бромфенил)-3-(спиро[2.3]гексан-5-илметил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) мочевина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 611D и соответствующего амина там, где это необходимо: (смолистое твердое вещество, 80 мг, 0,141 ммоль, выход 76%). MS (ESI) 567 (M+H).

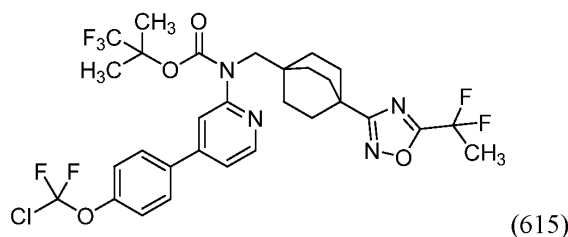
Стадия В. Пример 614. Получение 1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(спиро[2.3]гексан-5-илметил)-1-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 614А и соответствующей борной кислоты там, где это необходимо: (5,6 мг, 8,99 мкмоль, выход 20,41%).

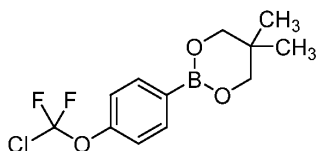
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.28 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 5.66 (t, J=5.6 Гц, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 8H), 1.48-1.39 (m, 12H), 0.40-0.17 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 171. MS (ESI) 623(M+H).

Пример 615.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-(хлордифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 615А. Получение 2-(4-(хлордифторметокси)-фенил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607В, путем замены 1-бром-4-(хлордифторметокси)бензола там, где это необходимо: (0,3 г, 1,033 ммоль, выход 53%) в виде белого рыхлого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.33 (dd, J=0.8, 7.8 Гц, 2H), 3.77 (s, 4H), 0.96 (s, 6H).

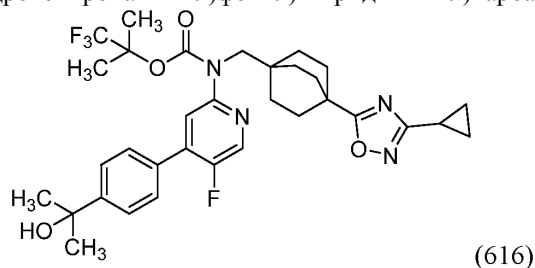
Стадия В. Пример 615. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-(хлордифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 609В и промежуточного соединения 615А там, где это необходимо: (15,2 мг, 0,021 ммоль, выход 50%).

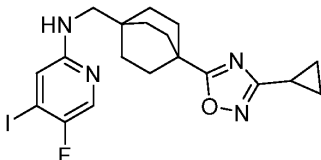
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J=1.6, 5.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.12 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.70 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 473. MS (ESI) 679 (M+H).

Пример 616.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)карбамат



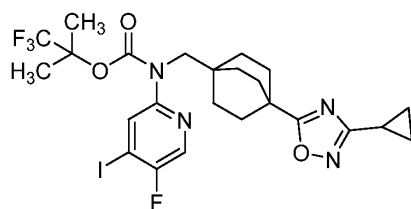
Стадия А. Промежуточное соединение 616А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-фтор-4-йодпиридин-2-амин



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 4С и 5-фтор-4-йодпиридин-2-амин там, где это необходимо: (светло желтое твердое вещество, 300 мг, 0,641 ммоль, выход 20%). MS (ESI) 469 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 616В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата





Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 616А там, где это необходимо: (грязно-белое полутвердое вещество, 95 мг, 0,153 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 623 (M+H).

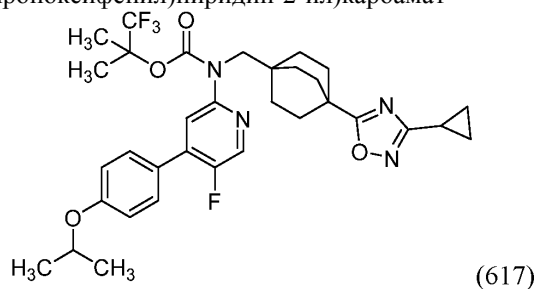
Стадия С. Пример 616. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 616В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (22,9 мг, 0,036 ммоль, выход 74%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.48 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.71 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.47 (s, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.05-0.94 (m, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 21. MS (ESI) 631 (M+H).

Пример 617.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат

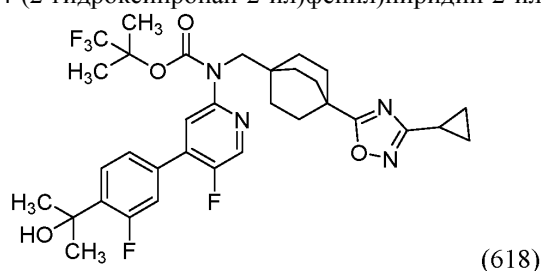


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 616В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (7,3 мг, 10,70 мкмоль, выход 22%).

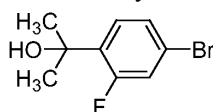
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.72 (td, J=6.2, 12.1 Гц, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.30 (d, J=5.9 Гц, 6H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 81. MS (ESI) 631 (M+H).

Пример 618.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат



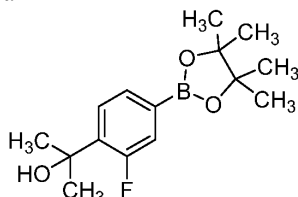
Стадия А. Промежуточное соединение 618А. Получение 2-(4-бром-2-фторфенил)пропан-2-ола



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607А, путем замены метил 4-бром-2-фторбензоата там, где это необходимо: (желтая жидкость, 2,5 г, 11,62 ммоль, выход 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (dd, J=7.5, 8.5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=2.0, 11.0 Гц, 1H), 7.25 (dd, J=2.0, 8.5 Гц, 1H), 5.24 (s, 1H), 1.41 (s, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 618В. Получение 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-2-ола



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607В, путем замены промежуточного соединения 618А там, где это необходимо: (2,1 г, 6,37 ммоль, выход 59%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.69-7.61 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.25 (dd, J=1.0, 12.5 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 1.47 (d, J=1.0 Гц, 6H), 1.29 (s, 12H).

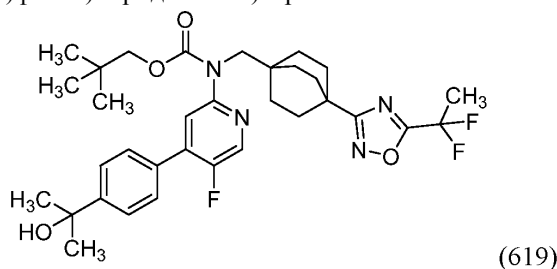
Стадия С. Пример 618. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 616В и промежуточного соединения 618В там, где это необходимо: (5,2 мг, 7,87 мкмоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.87-7.69 (m, 2H), 7.51 (td, J=1.5, 8.2 Гц, 1H), 7.45 (d, J=13.2 Гц, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.03 (tt, J=4.9, 8.3 Гц, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 49. MS (ESI) 649 (M+H).

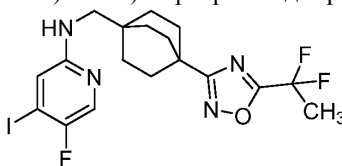
Пример 619.

Неопентил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамат



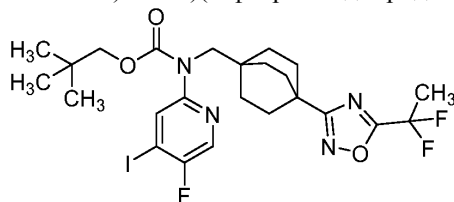
(619)

Стадия А. Промежуточное соединение 619А. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-фтор-4-йодпиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 574С и 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина там, где это необходимо: (коричневое твердое вещество, 850 мг, 1,727 ммоль, выход 62,2%). MS (ESI) 493 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 619В. Получение неопентил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 619А (150 мг, 0,305 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли пиридин (0,074 мл, 0,914 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли неопентилкарбонилхлоридат (92 мг, 0,609 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и органический раствор промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл), а затем рассолом (15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 4 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (коричневое твердое вещество, 130 мг, 0,214 ммоль, выход 70%). MS (ESI) 607 (M+H).

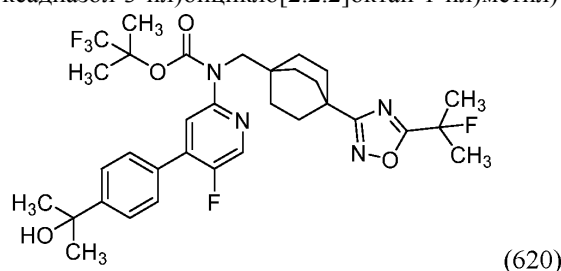
Стадия С. Пример 619. Получение неопентил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 619В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (10 мг, 0,016 ммоль, выход 40%).

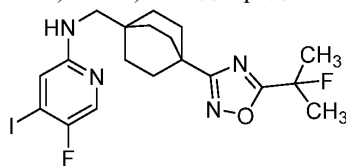
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.68-7.54 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.12 (t, J=19.6 Гц, 3H), 1.89-1.69 (m, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.44-1.36 (m, 6H), 0.83 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 28. MS (ESI) 615 (M+H).

Пример 620.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат

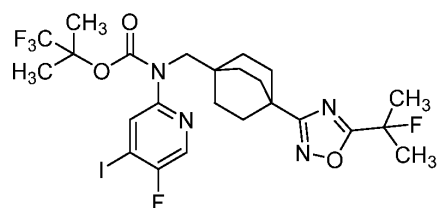


Стадия А. Промежуточное соединение 620А. Получение 5-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-йодпиридин-2-амин



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 576Е и 5-фтор-4-йодпиридин-2-амин там, где это необходимо: (светло желтое твердое вещество, 200 мг, 0,418 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 489 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 620В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 620А там, где это необходимо: (грязно-белое полутвердое вещество, 140 мг, 0,218 ммоль, выход 79%). MS (ESI) 643 (M+H).

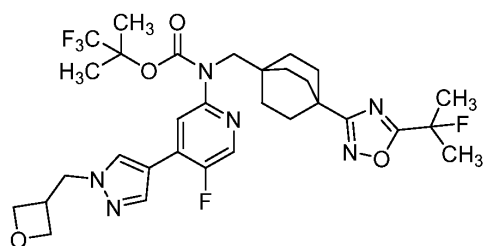
Стадия С. Пример 620. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(5-фтор-4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 620В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (12,2 мг, 0,019 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.68-7.54 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.82-1.70 (m, 12H), 1.68 (s, 6H), 1.46 (s, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 29. MS (ESI) 651 (M+H).

Пример 621.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(5-фтор-4-(1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



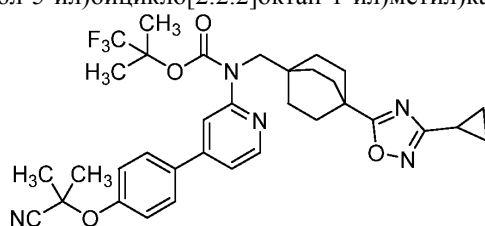
(621)

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 620В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (4,4 мг, 0,006 ммоль, выход 17%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 8.39 (d,  $J=2.4$  Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 4.65 (dd,  $J=6.2, 7.7$  Гц, 2H), 4.51 (d,  $J=7.1$  Гц, 2H), 4.44 (t,  $J=6.1$  Гц, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.44 (br d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 1.81-1.70 (m, 12H), 1.68 (s, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 84. MS (ESI) 653 (M+H).

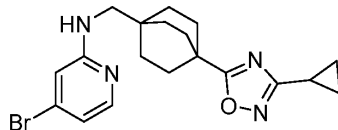
Пример 622.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



(622)

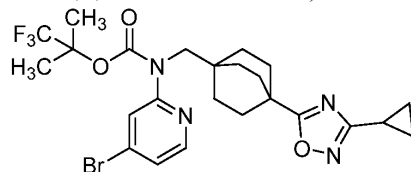
Стадия А. Промежуточное соединение 622А. Получение 4-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 4С и 4-бромпиридин-2-амина там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 1,0 г, 2,479 ммоль, выход 67%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J=5.0$  Гц, 1H), 6.75 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.60 (dd,  $J=2.0, 5.5$  Гц, 1H), 3.12 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.06 (tt,  $J=4.8, 8.3$  Гц, 1H), 1.87-1.79 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). MS (ESI) 403 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 622В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-бромпиридин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 622А там, где это необходимо: (смола, 0,65 мг, 1,166 ммоль, выход 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31-8.27 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 6H), 1.71-1.66 (m, 6H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H). MS (ESI) 557 (M+H).

Стадия С. Пример 622. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

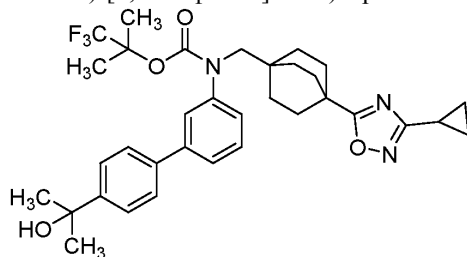
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 622В и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (12,1 мг, 0,019 ммоль, выход 42%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J=5.20$  Гц, 1H), 7.88 (d,  $J=11.60$  Гц, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (dd,

$J=6.80$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J=12.00$  Гц, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 12H), 1.70 (s, 6H), 1.39-1.37 (m, 6H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 34. MS (ESI) 638 (M+H).

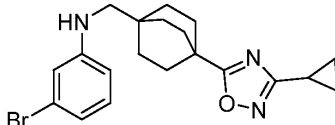
Пример 623.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



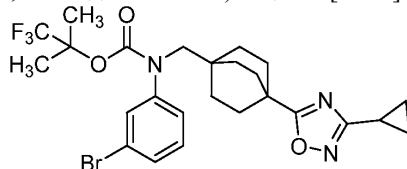
(623)

Стадия А. Промежуточное соединение 623А. Получение 3-бром-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 4С и 3-броманилина там, где это необходимо: (коричневое твердое вещество, 0,78 г, 1,745 ммоль, выход 57%). MS (ESI) 403 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 623В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(3-бромфенил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 623А там, где это необходимо: (смола, 300 мг, 0,539 ммоль, выход 72%). MS (ESI) 556 (M+H).

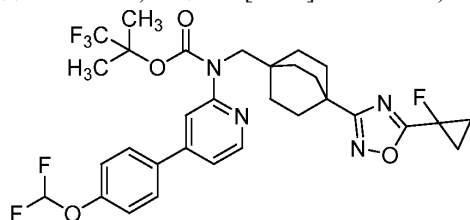
Стадия С. Пример 623. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 623В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (11 мг, 0,018 ммоль, выход 39,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 (d,  $J=8.40$  Гц, 3H), 7.53 (q,  $J=23.20$  Гц, 3H), 7.42 (t,  $J=15.60$  Гц, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 50. MS (ESI) 612 (M+H).

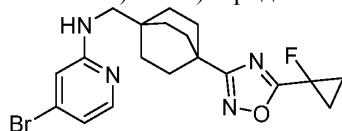
Пример 624.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



(624)

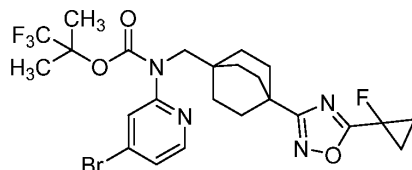
Стадия А. Промежуточное соединение 624А. Получение 4-бром-N-((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза проме-

жуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 586D и 4-бромпиридин-2-амина там, где это необходимо: (грязно-белое твердое вещество, 100 мг, 0,237 ммоль, выход 63%). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 624В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-бромпиридин-2-ил)((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 624А там, где это необходимо: (бледно-желтая жидкость, 0,39 г, 0,142 ммоль, выход 12%). MS (ESI) 575 (M+H).

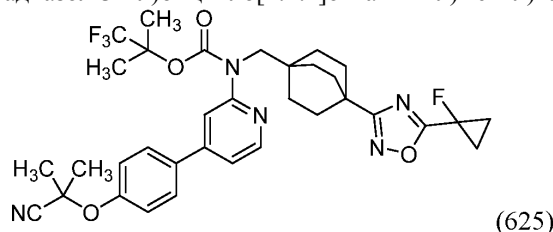
Стадия С. Пример 624. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 624В и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (24,6 мг, 0,039 ммоль, выход 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J=1.6, 5.3 Гц, 1H), 7.55-7.11 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.81-1.61 (m, 14H), 1.48-1.29 (m, 8H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 50. MS (ESI) 639 (M+H).

Пример 625.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-((2-цианопропан-2-ил)окси)фенил)пиридин-2-ил)((4-(5-(1-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



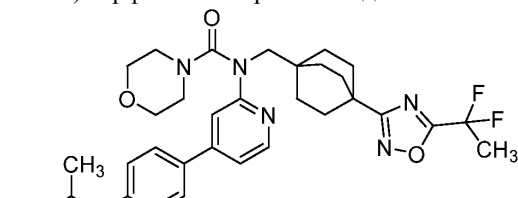
(625)

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 624В и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (22,9 мг, 0,035 ммоль, выход 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J=1.6, 5.3 Гц, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.80-1.63 (m, 20H), 1.48-1.32 (m, 8H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 18. MS (ESI) 656 (M+H).

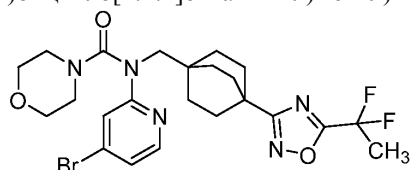
Пример 626.

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



(626)

Стадия А. Промежуточное соединение А. Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соеди-

нения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 609А и соответствующего амина там, где это необходимо: (смолистое твердое вещество, 100 мг, 0,185 ммоль, выход 99%). MS (ESI) 540 (M+H).

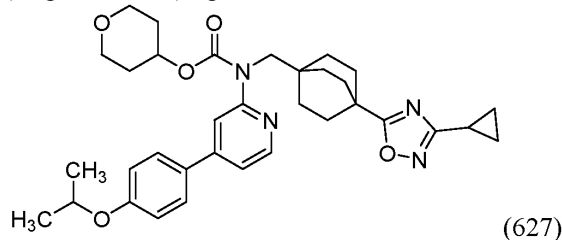
Стадия В. Пример 626. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксамид

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 626А и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (6,5 мг, 10,91 мкмоль, выход 24%).

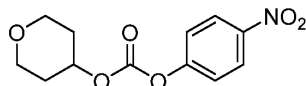
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.23 (dd, J=1.5, 5.4 Гц, 1H), 7.09-6.97 (m, 3H), 4.69 (td, J=6.1, 12.0 Гц, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.51 (t, J=4.8 Гц, 4H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.15 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.66-1.52 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 72. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 627.

тетрагидро-2Н-пиран-4-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат



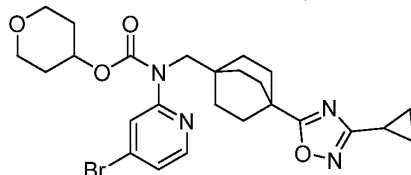
Стадия А. Промежуточное соединение 627А. Получение 4-нитрофенил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбоната



К перемешиваемому раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (500 мг, 4,90 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (2,047 мл, 14,69 ммоль), а затем порциями добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (1085 мг, 5,39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (2×15 мл). Органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографии (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,99 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29-8.35 (m, 2H) 7.55-7.61 (m, 2H), 4.91 (dt, J=8.78, 4.49 Гц, 1H), 3.82 (dt, J=11.90, 4.63 Гц, 2H), 3.49 (ddd, J=11.80, 8.97, 3.02 Гц, 2H), 2.00 (dq, J=13.13, 3.68 Гц, 2H), 1.68 (dtd, J=13.08, 8.95, 8.95, 4.15 Гц, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 627В. Получение тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-(4-бромпиридин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены промежуточного соединения 627А и промежуточного соединения 622А там, где это необходимо: (желтая смола, 100 мг, 0,188 ммоль, выход 76%). MS (ESI) 531 (M+H).

Стадия С. Пример 627. Получение тетрагидро-2Н-пиран-4-ил((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)-пиридин-2-ил)карбамата

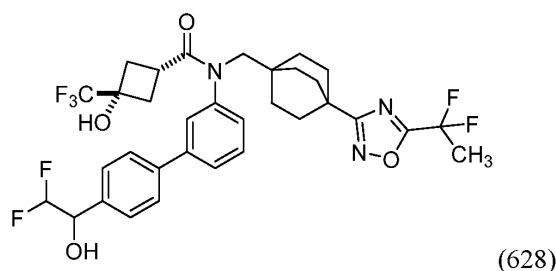
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 627В и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (12,5 мг, 0,021 ммоль, выход 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.77 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.49 (dd, J=1.7, 5.4 Гц, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.95 -1.84 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.29 (d,

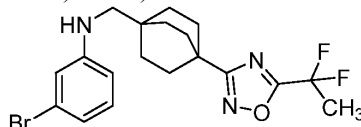
$J=6.1$  Гц, 6H), 1.05-0.93 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 63. MS (ESI) 587 (M+H).

Пример 628.

(цис)-N-(4'-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



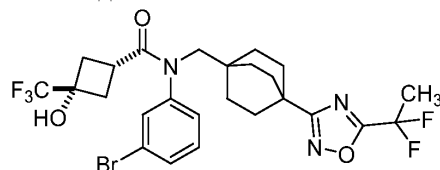
Стадия А. Промежуточное соединение 628А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 574С и 3-броманилина там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 9,0 г, 21,06 ммоль, выход 63%).

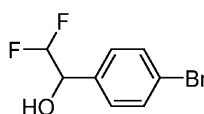
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.98-6.92 (m, 1H), 6.76 (t, J=2.0 Гц, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 2.80 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.20-2.08 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H). MS (ESI) 427 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 628В. Получение (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 576G, путем замены промежуточного соединения 628А там, где это необходимо: (коричневое твердое вещество, 140 мг, 0,236 ммоль, выход 67%). MS (ESI) 592 (M+H).

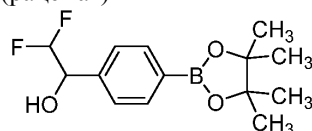
Стадия С. Промежуточное соединение 628С. Получение 1-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (рацемат)



К перемешиваемому раствору 4-бромбензальдегида (500 мг, 2,70 ммоль) и (дифторметил)триметилсилана (671 мг, 5,40 ммоль) в DMF (13 мл) добавляли фторид цезия (82 мг, 0,540 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К этой реакционной смеси добавляли TBAF в H<sub>2</sub>O (2,97 мл, 8,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (бесцветная смолистая масса, 300 мг, 1,266 ммоль, выход 47%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61-7.56 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.29 (d, J=5.0 Гц, 1H), 6.17-5.86 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H).

Стадия D. Промежуточное соединение 628D. Получение 2,2-дифтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-ола (рацемат)





Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607B, путем замены промежуточного соединения 628C там, где это необходимо: (серо-белое твердое вещество, 0,26 г, 0,915 ммоль, выход 72%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.23 (d, J=5.0 Гц, 1H), 6.15-5.78 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 6H).

Стадия E. Пример 628. Получение (цис)-N-(4'-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

Указанное соединение (рацемат) синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 628B и промежуточного соединения 628D там, где это необходимо. Изомеры разделяли методом SFC.

Условия препаративной SFC: колонка/размеры: Whelk (R,R) (250×21) мм, 5 мкм %  $\text{CO}_2$ : 85% % со-растворитель: 15% 0,2% раствор аммиака в MeOH. Общая скорость потока: 80,0 г/мин, давление обратного потока: 100 бар; температура: 30°C. УФ-детекция: 240 нМ.

Первый элюируемый изомер (3,2 мг, 4,78 мкмоль, выход 6%).

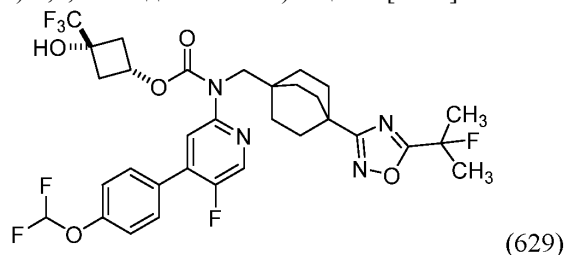
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.70-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.42-7.24 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.23-5.84 (m, 1H), 4.89-4.74 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 2.85 (br t, J=8.9 Гц, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 5H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.55-1.35 (m, 6H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 92. MS (ESI) 670 (M+H). (RT = 8,2 мин или пик-1).

Второй элюируемый изомер (2,2 мг, 3,29 мкмоль, выход 3,89%).

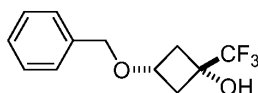
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81-7.70 (m, 3H), 7.66 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.38 (dd, J=1.0, 7.8 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 6.21-5.88 (m, 1H), 4.89-4.74 (m, 1H), 3.69 (br dd, J=1.0, 3.2 Гц, 2H), 2.85 (br t, J=9.0 Гц, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.21-1.93 (m, 5H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.57-1.36 (m, 6H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 128. MS (ESI) 670 (M+H). (RT=10,3 мин или пик-2).

Пример 629.

(цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил (4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



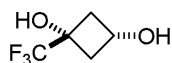
Стадия A. Промежуточное соединение 629A. Получение (цис)-3-(бензилокси)-1-(трифторметил)циклобутан-1-ола



К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-ола (0,50 г, 2,84 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли (трифторметил)триметилсилан (2,128 мл, 4,26 ммоль), а затем TBAF в THF (0,851 мл, 0,851 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. 1,5N раствором HCl (15 мл), перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (15% этилацетата:гексан, колонка с силикагелем, 12 г) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 1,990 ммоль, выход 70%) в виде коричневой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d, J=2.5 Гц, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H).

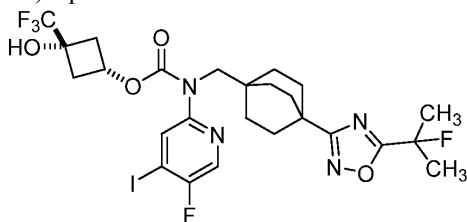
Стадия B. Промежуточное соединение 629B. Получение (цис)-1-(трифторметил)циклобутан-1,3-диол



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 629A (450 мг, 1,828 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (150 мг, 1,828 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода 15 Psi в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 1,730 ммоль, выход 95%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.49 (s, 1H), 5.35 (d, J=6.0 Гц, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 629С. Получение (цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 620А (450 мг, 0,922 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям при 0°C добавляли фосген (0,585 мл, 1,106 ммоль) и TEA (0,642 мл, 4,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли DCM (5 мл), промежуточное соединение 629В (56,7 мг, 0,363 ммоль) и трет-бутоксид калия (102 мг, 0,908 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл), промывали водой (2×10 мл), затем рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,063 ммоль, выход 17%). MS (ESI) 671 (M+H).

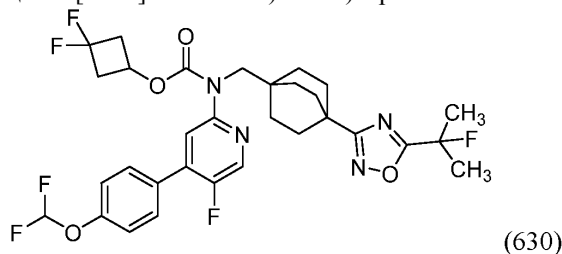
Стадия D. Пример 629. Получение (цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил-(4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 629С и соответствующей борной кислоты там, где это необходимо: (6,4 мг, 9,32 мкмоль, выход 25%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.81 (d, J=5.9 Гц, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.57-7.10 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.70 (t, J=7.1 Гц, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 12H), 1.49-1.30 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 99. MS (ESI) 687 (M+H).

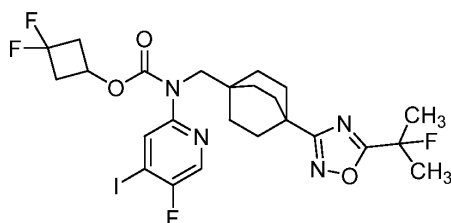
Пример 630.

3,3-дифторциклобутил(4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



(630)

Стадия А. Промежуточное соединение 630А. Получение 3,3-дифторциклобутил(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 629С, путем замены промежуточного соединения 620А и соответствующего спирта там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 110 мг, 0,113 ммоль, выход 31%). MS (ESI) 623 (M+H).

Стадия В. Пример 630. Получение 3,3-дифторциклобутил (4-(4-(дифторметокси)-фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

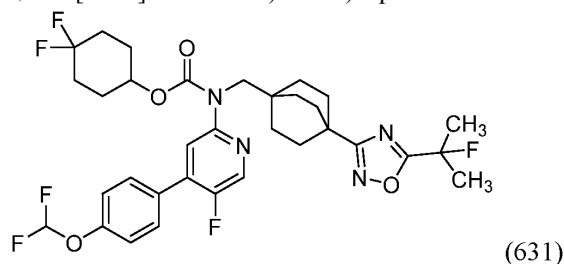
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 630А и соответствующей боро-

новой кислоты там, где это необходимо: (12,1 мг, 0,019 ммоль, выход 47%).

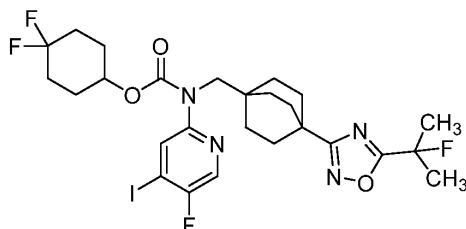
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.83 (d,  $J=6.1$  Гц, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.58-7.15 (m, 3H), 4.91 (br dd,  $J=4.9, 7.8$  Гц, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 12H), 1.48-1.31 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 160. MS (ESI) 639 (M+H).

Пример 631.

4,4-дифторциклогексил (4-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 631А. Получение 4,4-дифторциклогексил(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



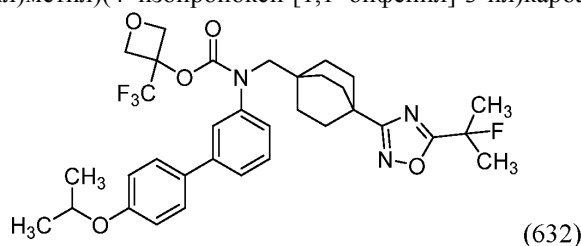
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 629С, путем замены промежуточного соединения 620А и соответствующего спирта там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 110 мг, 0,12 ммоль, выход 33%). MS (ESI) 651 (M+H).

Стадия В. Пример 631. Получение 4,4-дифторциклогексил (4-(4-(дифторметокси)-фенил)-5-фторпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

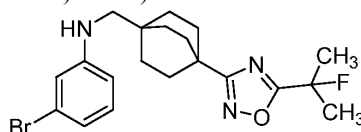
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 631А и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (8,5 мг, 0,012 ммоль, выход 33%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.57-7.11 (m, 3H), 4.86 (br dd,  $J=1.1, 2.1$  Гц, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.99-1.65 (m, 20H), 1.47-1.33 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 117. MS (ESI) 667 (M+H).

Пример 632 3-(трифторметил)оксетан-3-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат

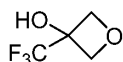


Стадия А. Промежуточное соединение 632А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 11, путем замены промежуточного соединения 576Е и 3-броманилина там, где это необходимо: (светло желтое твердое вещество, 200 мг, 0,418 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 422 (M+H).

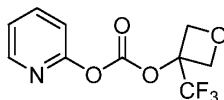
Стадия В. Промежуточное соединение 632В. Получение 3-(трифторметил)оксетан-3-ола



К перемешиваемому раствору оксетан-3-она (2 г, 27,8 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (13,88 мл, 13,88 ммоль) при 0°C. Медленно добавляли TBAF в THF (13,88 мл, 27,8 ммоль) в течение 10 минут в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К этой реакционной смеси добавляли водный 1,5N раствор HCl (60 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 24 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 20,06 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55-6.97 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.56 (qd, J=1.7, 8.6 Гц, 2H).

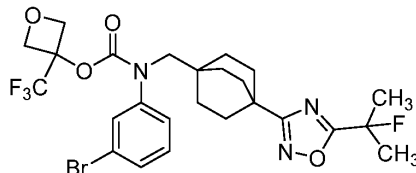
Стадия С. Промежуточное соединение 632С. Получение пиридин-2-ил (3-(трифторметил)оксетан-3-ил)карбоната



Гидрид натрия в минеральном масле (60%) (141 мг, 3,52 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 632В (500 мг, 3,52 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К указанной выше реакционной смеси добавляли раствор ди(пиридин-2-ил)карбоната (761 мг, 3,52 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в течение 5 минут при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили льдом, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,710 ммоль, выход 49%) в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45-8.39 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.70-4.64 (m, 2H).

Стадия D. Промежуточное соединение 632D. Получение 3-(трифторметил)оксетан-3-ил(3-бромфенил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены промежуточного соединения 632А и промежуточного соединения 632С там, где это необходимо: (грязно-белое твердое вещество, 120 мг, 0,193 ммоль, выход 82%). MS (ESI) 590 (M+H).

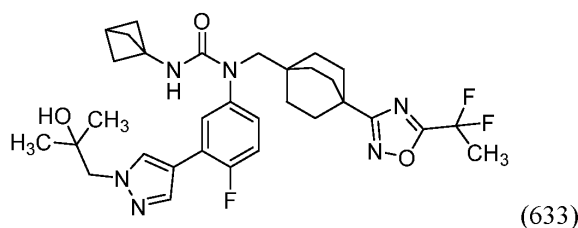
Стадия E. Пример 632. Получение 3-(трифторметил)оксетан-3-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 632D и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (14 мг, 0,022 ммоль, выход 43%).

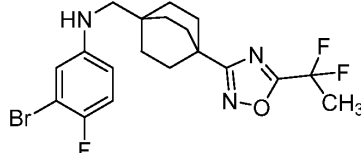
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.84-5.08 (m, 2H), 4.61-4.82 (m, 3H), 3.58-3.76 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 12H), 1.35-1.51 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 222. MS (ESI) 646 (M+H).

Пример 633.

3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4-фтор-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)мочевина

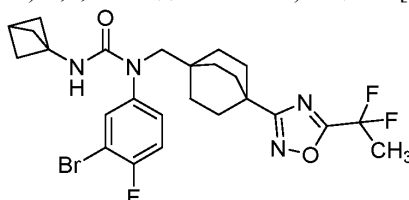


Стадия А. Промежуточное соединение 633А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-фторанилина



Указанное соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 574С и 3-бром-4-фторанилина там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 9,0 г, 21,06 ммоль, выход 63%). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 633В. Получение 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(3-бром-4-фторфенил)-1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 633А и соответствующего амина там, где это необходимо: (100 мг, 0,181 ммоль, выход 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 553 (M+H).

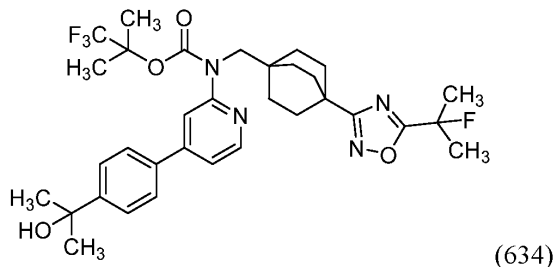
Стадия С. Пример 633. Получение 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4-фтор-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)мочевины

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 633В и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (8,3 мг, 0,013 ммоль, выход 23%).

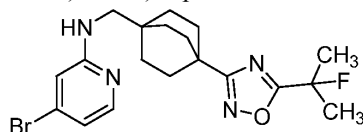
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (dd, J=2.6, 7.0 Гц, 1H), 7.24 (dd, J=8.8, 10.8 Гц, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.13 (t, J=19.7 Гц, 3H), 1.89 (s, 6H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.48-1.34 (m, 6H), 1.09 (s, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 32. MS (ESI) 613 (M+H).

Пример 634.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-карбамат



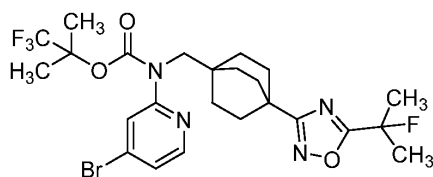
Стадия А. Промежуточное соединение 634А. Получение 4-бром-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 576Е и 4-бромпиридин-2-амин

там, где это необходимо: (светло желтое твердое вещество, 200 мг, 0,418 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 423 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 634В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-бромпиридин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 634А там, где это необходимо: (грязно-белое полутвердое вещество, 140 мг, 0,218 ммоль, выход 79%). MS (ESI) 577 (M+H).

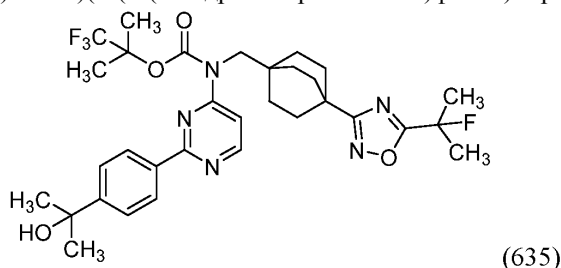
Стадия С. Пример 634. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 634В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (13,4 мг, 0,021 ммоль, выход 61%).

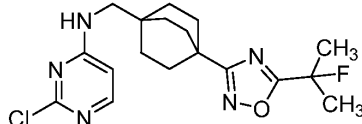
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Гц, 3H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=1.3, 5.3 Гц, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 18H), 1.47 (s, 6H), 1.39 (br dd, J=7.3, 8.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 31. MS (ESI) 633 (M+H).

Пример 635.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиримидин-4-ил)карбамат

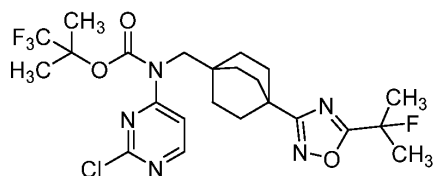


Стадия А. Промежуточное соединение 635А. Получение 2-хлор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиримидин-4-амина



К перемешиваемому раствору 2-хлорпиримидин-4-амина (146 мг, 1,126 ммоль) и промежуточного соединения 576Е (300 мг, 1,126 ммоль) в THF (8 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (0,660 мл, 2,253 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (15% ЕА:гексан, колонка с силикагелем, 12 г) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,079 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 380 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 635В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил-(2-хлорпиримидин-4-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-

ил)карбоната и промежуточного соединения 635А там, где это необходимо: (коричневая жидкость, 20 мг, 0,037 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 534 (M+H).

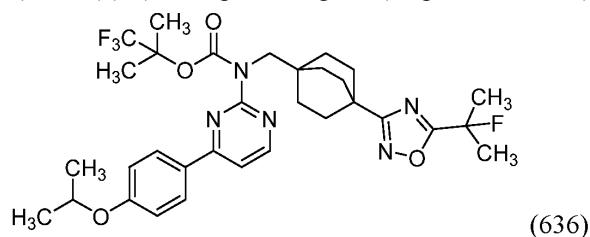
Стадия С. Пример 635. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиримидин-4-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 635В и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (12,5 мг, 0,020 ммоль, выход 42%).

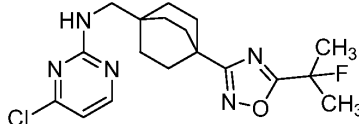
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.80 (d, J=5.9 Гц, 1H), 8.32 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.64 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.60 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.84-1.70 (m, 18H), 1.54-1.37 (m, 12H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1278. MS (ESI) 634 (M+H).

Пример 636.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-ил)карбамат

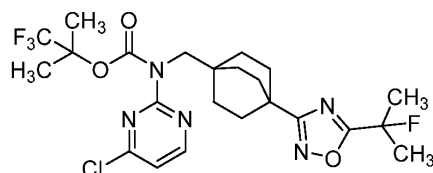


Стадия А. Промежуточное соединение 636А. Получение 4-хлор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиримидин-2-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 635А, путем замены промежуточного соединения 576Е и соответствующего анилина там, где это необходимо: (40 мг, 0,095 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 380 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 636В. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-хлорпиримидин-2-ил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 636А там, где это необходимо: (смолистое твердое вещество, 40 мг, 0,075 ммоль, выход 57%). MS (ESI) 534 (M+H).

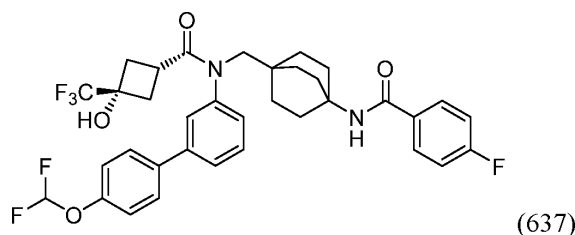
Стадия С. Пример 636. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 636В и соответствующей боронной кислоты там, где это необходимо: (6,2 мг, 9,78 мкмоль, выход 21%).

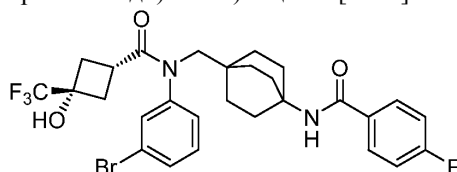
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, J=5.1 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Гц, 2H), 7.83 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Гц, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.84-1.65 (m, 18H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.31 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 68. MS (ESI) 634 (M+H).

Пример 637.

N-(4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)-циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензамид



Стадия А. Промежуточное соединение 637А. Получение N-(4-(((1S)-1-(3-(4-(2-фторфенокси)фенил)фенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензамида



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 114А, путем использования промежуточного соединения 604А и 4-фторбензойной кислоты там, где это необходимо: (0,08 г, 0,082 ммоль, выход 19%) в виде бледно коричневой жидкости. MS (ESI) 597 (M+H).

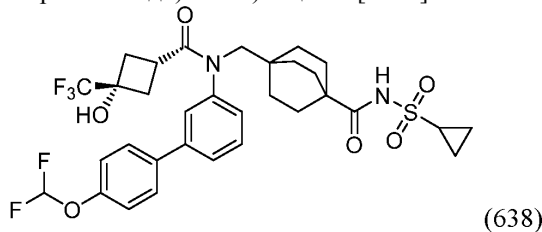
Стадия В. Пример 637. Получение N-(4-(((1S)-1-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензамида

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем использования промежуточного соединения 637А и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (9,5 мг, 0,014 ммоль, выход 34%).

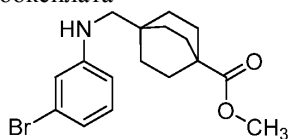
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86-7.74 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.10 (m, 7H), 6.52 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 384; MS (ESI) 661 (M+H).

Пример 638.

N-(циклопропилсульфонил)-4-(((1S)-1-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



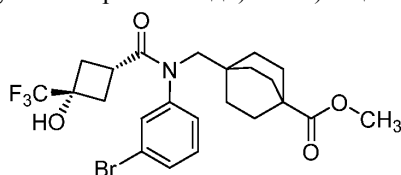
Стадия А. Промежуточное соединение 638А. Получение метил 4-(((3-бромфенил)-амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 88В и 3-броманилина там, где это необходимо: (900 мг, 2,044 ммоль, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.99-6.91 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 5.77-5.65 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 6H), 1.51-1.38 (m, 6H). MS (ESI) 352 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 638В. Получение метил 4-(((1S)-1-(3-(4-(2-фторфенокси)фенил)фенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

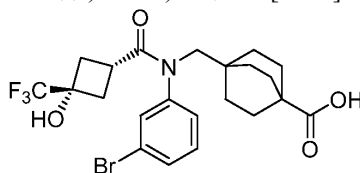


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 638А и (1S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (480 мг, 0,694 ммоль, выход



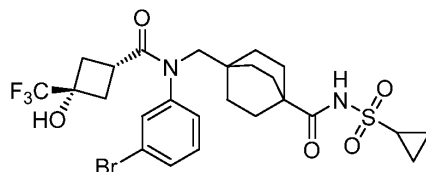
61%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 518 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 638С. Получение 4-(((цис)-N-(3-бромфенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 638В (400 мг, 0,772 ммоль) в MeOH (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор LiOH (92 мг, 3,86 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Водный раствор подкисляли водной 1,5N HCl и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 0,541 ммоль, выход 70%) в виде бледно-желтой жидкости. MS (ESI) 504 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 638D. Получение 4-(((цис)-N-(3-бромфенил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)-N-циклопропилсульфонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 638С (0,2 г, 0,397 ммоль) и циклопропансульфонамида (48,0 мг, 0,397 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,069 мл, 0,397 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли BOP (175 мг, 0,397 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и органический раствор промывали водой (10 мл), а затем рассолом (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 4 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 35% В) с получением указанного в заголовке соединения (0,180 г, 0,142 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 607 (M+H).

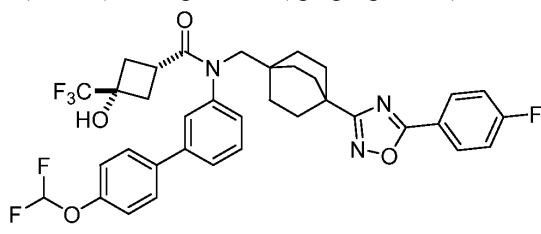
Стадия E. Пример 638. Получение N-(циклопропилсульфонил)-4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем использования промежуточного соединения 638D и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (22,8 мг, 0,034 ммоль, выход 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.02 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.56-7.06 (m, 5H), 6.58-6.43 (m, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 6H), 1.40-1.24 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 4H). FXR EC<sub>50</sub> (nM) = 2000; MS (ESI) 671 (M+H).

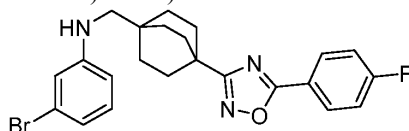
Пример 639.

(цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



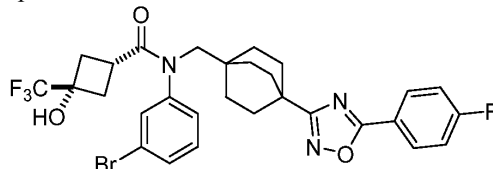
(639)

Стадия A. Промежуточное соединение 639A. Получение 3-бром-N-((4-(5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3А, путем замены промежуточного соединения 194Е и 4-фторбензойной кислоты там, где это необходимо: (0,27 г, 0,592 ммоль, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 456 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 639В. Получение (цис)-N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 3, путем замены промежуточного соединения 639А и (цис)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты там, где это необходимо: (120 мг, 0,193 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 622 (M+H).

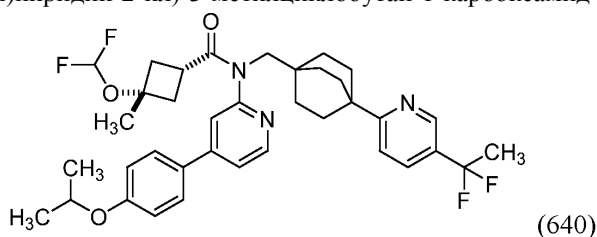
Стадия С. Пример 639. Получение N-(циклопропилсульфонил)-4-(((цис)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем использования промежуточного соединения 639В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (22,8 мг, 0,034 ммоль, выход 52%).

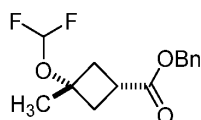
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17-8.05 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.73 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.56-7.09 (m, 7H), 6.53 (s, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 2.85 (br t, J=9.2 Гц, 1H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 6H), 1.57-1.34 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 221; MS (ESI) 686 (M+H).

Пример 640.

(цис)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметокси)-N-(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)-3-метилциклобутан-1-карбоксамида

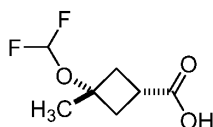


Стадия А. Промежуточное соединение 640А. Получение бензил (цис)-3-(дифторметокси)-3-метилциклобутан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору бензил (цис)-3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксилата (2 г, 9,08 ммоль) в DCM (6 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл) добавляли гидрофторид калия (5,67 г, 72,6 ммоль), а затем (бромдифторметил)триметилсилан (3,55 мл, 22,70 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали водой (2×20 мл), затем рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 24 г, условия: 5-15% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (бесцветная жидкость, 1,1 г, 4,07 ммоль, выход 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 6.89-6.49 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 640В. Получение (цис)-3-(дифторметокси)-3-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты

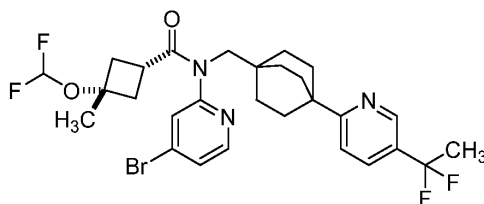


Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 629В, путем использования промежуточного соединения 640А там, где это необ-

ходимо: (0,55 г, 3,05 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.41-12.27 (m, 1H), 6.90-6.46 (m, 1H), 2.81 (quin,  $J=8.8$  Гц, 1H), 2.36 (br dd,  $J=9.5, 12.0$  Гц, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 3H).

Стадия С. Промежуточное соединение 640С. Получение (цис)-N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметокси)-3-метилциклобутан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 605E (100 мг, 0,229 ммоль) и промежуточного соединения 640В (49,5 мг, 0,275 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (0,200 мл, 1,146 ммоль), а затем раствор пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc) (438 мг, 0,688 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали рассолом (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (10% EA: гексан, 24 г, колонка с силикагелем) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 0,142 ммоль, выход 62%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 598 (M+H).

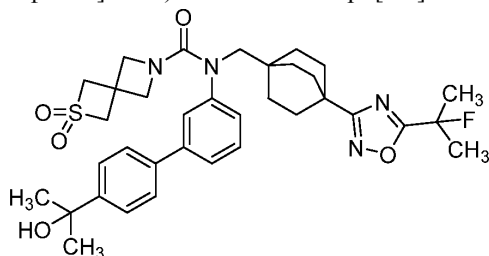
Стадия D. Пример 640. Получение (цис)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(дифторметокси)-N-(4-(4-изопропоксифенил)-пиридин-2-ил)-3-метил циклобутан-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем использования промежуточного соединения 640С и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (120 мг, 0,184 ммоль, выход 73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.20$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=8.80$  Гц, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=6.40$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J=8.40$  Гц, 1H), 7.07 (d,  $J=9.20$  Гц, 2H), 6.61 (t,  $J=152.00$  Гц, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.00 (t,  $J=19.20$  Гц, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 6H), 1.42-1.38 (m, 6H), 1.31-1.28 (m, 9H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 27. MS (ESI) 654 (M+H).

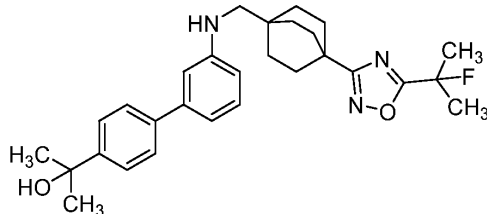
Пример 641.

N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид 2,2-диоксид



(641)

Стадия А. Промежуточное соединение 641А. Получение 2-(3'-(((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-ола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 632А и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (400 мг, 0,837 ммоль, выход 74%). MS (ESI) 478 (M+H).

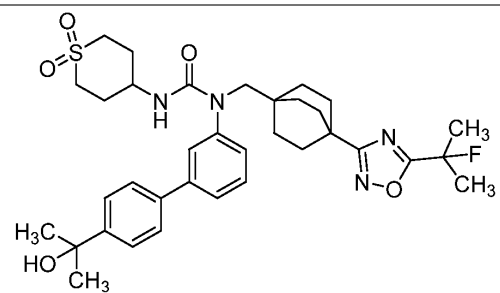
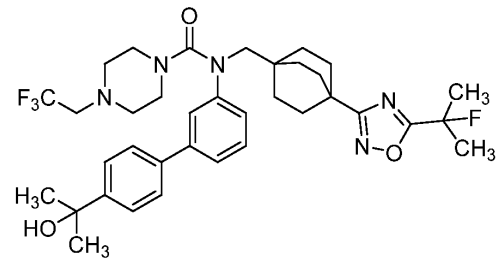
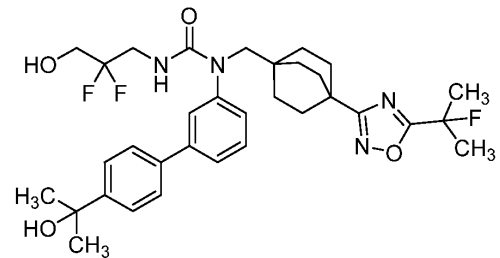
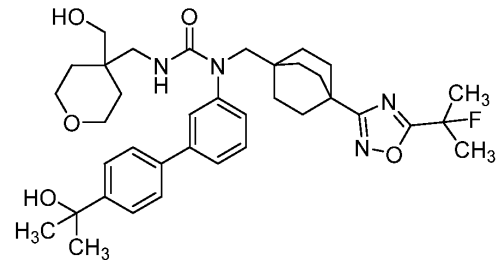
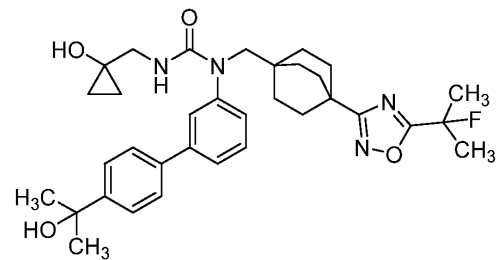
Стадия В. Пример 641. Получение N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид 2,2-диоксида

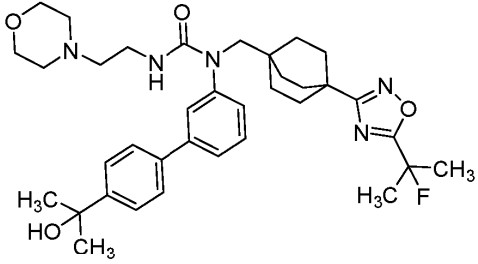
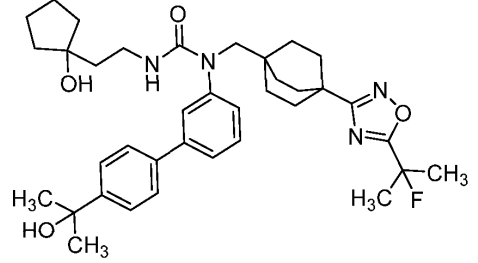
Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 641А и 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида там, где это необходимо: (2 мг, 3,07 мкмоль, выход 7%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.53-7.67 (m, 6H) 7.44-7.51 (m, 1 H) 7.27-7.34 (m, 1H) 5.07 (s, 1H) 4.24 (s, 4H) 3.58-3.69 (m, 6H) 1.79 (s, 3H) 1.68-1.77 (m, 9H) 1.36-1.50 (m, 12H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 1302. MS (ESI) 651 (M+H).

Следующие ниже соединения синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 641А и соответствующих аминов там, где это необходимо.

Пр. No.	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC <sub>50</sub> (нМ)
642		653	294
643		645	235

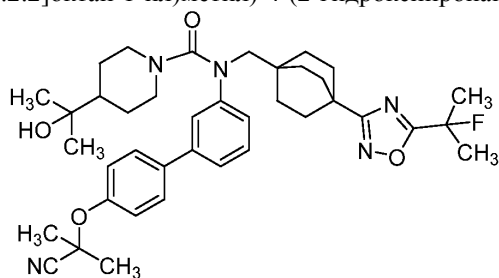
644		653	743
645		672	229
646		615	270
647		649	581
648		591	509

649		634	600
650		633	472
642	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.62-7.66 (m, 2H) 7.54-7.61 (m, 4H) 7.50 (t, <i>J</i> = 7.70 Гц, 1H) 7.31 (d, <i>J</i> = 8.07 Гц, 1H) 5.86 (t, <i>J</i> = 6.11 Гц, 1H) 5.06 (s, 1H) 3.55-3.65 (m, 4H) 2.98 (s, 3H) 1.79 (s, 3H) 1.70-1.78 (m, 9H) 1.36-1.50 (m, 12H) 1.13-1.19 (m, 2H) 1.01-1.06 (m, 2H)		
643	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.63 (d, <i>J</i> = 8.56 Гц, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.53-7.57 (m, 2H) 7.46-7.52 (m, 1H) 7.34 (d, <i>J</i> = 7.83 Гц, 1H) 7.06 (s, 1H) 5.07 (s, 1H) 3.61 (s, 2H) 3.51 (s, 4H) 1.79 (s, 3H) 1.68-1.77 (m, 9H) 1.39-1.50 (m, 12H)		
644	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.97 (br d, <i>J</i> = 11.5 Гц, 2H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 9H), 1.46 (s, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H)		
645	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.57 (s, 4H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.23 (br d, <i>J</i> = 4.6 Гц, 4H), 3.13 (q, <i>J</i> = 10.3 Гц, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 9H), 1.76 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.46 (s, 6H)		
646	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 1H), 5.39 (t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.73 (s, 9H), 1.52-1.36 (m, 12H)		

647	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.69-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.75 (t, <i>J</i> = 5.9 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.7 Гц, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 1.7, 5.6 Гц, 2H), 3.11 (br d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.77-1.61 (m, 9H), 1.51-1.34 (m, 12H), 1.31-1.19 (m, 4H)
648	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.69-7.59 (m, 3H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 3H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 5.51 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 9H), 1.45 (s, 6H), 1.44-1.36 (m, 6H), 0.55-0.28 (m, 4H)
649	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.64-7.47 (m, 7H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.35 (br s, 4H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 6H), 1.80-1.66 (m, 12H), 1.48-1.36 (m, 12H)
650	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (q, <i>J</i> = 6.3 Гц, 2H), 1.80-1.67 (m, 12H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.50-1.34 (m, 18H)

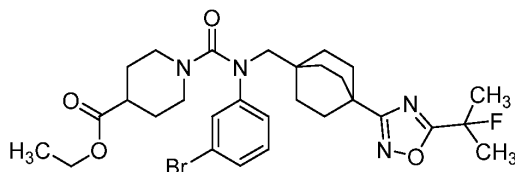
Пример 651.

N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид



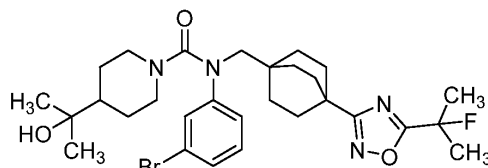
(651)

Стадия А. Промежуточное соединение 651А. Получение этил 1-((3-бромфенил)((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-карбамоил) пиперидин-4-карбоксилата



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586 путем замены промежуточного соединения 632А и этил пиперидин-4-карбоксилата там, где это необходимо: (160 мг, 0,264 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 605 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 651В. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 651А (160 мг, 0,264 ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3М) (0,264 мл, 0,793 ммоль) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь

гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 4 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (белое твердое вещество, 120 мг, 0,203 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 591 (M+H).

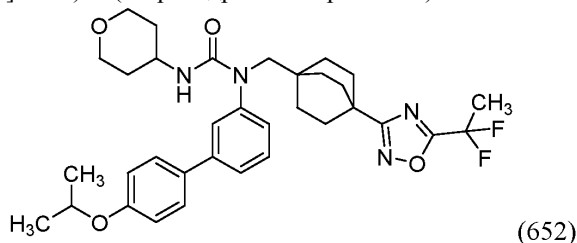
Стадия С. Пример 651. Получение N-(4'-((2-цианопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 651В и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (3,4 мг, 4,91 мкмоль, выход 12%).

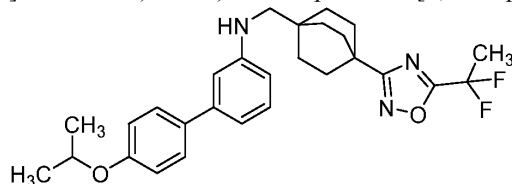
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73-7.59 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.53 (br s, 1H), 1.91-1.79 (m, 9H), 1.78-1.65 (m, 9H), 1.63-1.46 (m, 8H), 1.33-1.18 (m, 2H), 1.00-0.78 (m, 8H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 273. MS (ESI) 672 (M+H).

Пример 652.

1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевина



Стадия А. Промежуточное соединение 652А. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 628А и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (210 мг, 0,386 ммоль, выход 93%). MS (ESI) 481 (M+H).

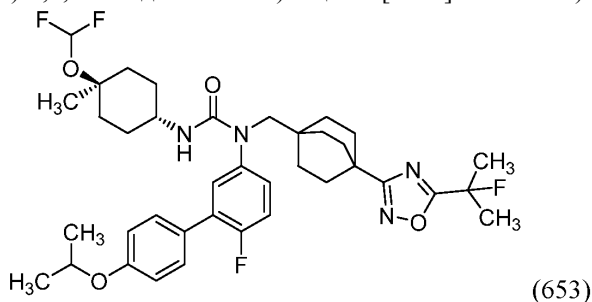
Стадия В. Пример 652. Получение 1-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевина

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 652А и тетрагидро-2Н-пиран-4-амин там, где это необходимо: (3,4 мг, 4,91 мкмоль, выход 12%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 (d, J=8.56 Гц, 2H) 7.54 (s, 1H) 7.42-7.51 (m, 2H) 7.25 (d, J=7.58 Гц, 1H) 7.01 (d, J=8.80 Гц, 2H) 5.38 (d, J=7.83 Гц, 1H) 4.67 (quin, J=5.99 Гц, 1H) 3.76 (br d, J=10.52 Гц, 2H) 3.59-3.70 (m, 3H) 3.29 (d, J=1.71 Гц, 1H) 3.27 (s, 1H) 2.18 (s, 1H) 2.13 (s, 1H) 2.08 (s, 1H) 1.71-1.80 (m, 6H) 1.60-1.69 (m, 2H) 1.31-1.46 (m, 8H) 1.29 (d, J=6.11 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 379. MS (ESI) 609 (M+H).

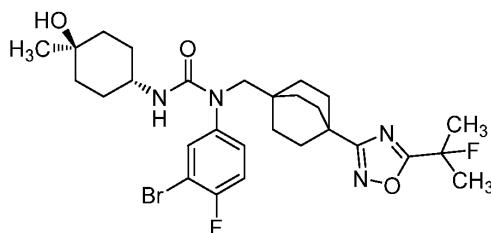
Пример 653.

3-((транс)-4-(дифторметокси)-4-метилциклогексил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина



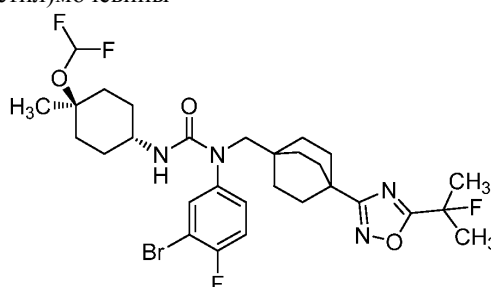


Стадия А. Промежуточное соединение 653А. Получение 1-(3-бром-4-фторфенил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мочевины



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 582А и (транс)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ола там, где это необходимо: (400 мг, 0,672 ммоль, выход 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 595(M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 653В. Получение 1-(3-бром-4-фторфенил)-3-((транс)-4-(дифторметокси)-4-метилциклогексил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 653А (150 мг, 0,252 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли иодид меди(I) (9,59 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C. По каплям в течение 5 минут добавляли раствор 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (67,3 мг, 0,378 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и нерастворимое твердое вещество отфильтровывали. Полученный раствор EtOAc концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (грязно-белое полутвердое вещество, 80 мг, 0,124 ммоль, выход 49%). MS (ESI) 645 (M+H).

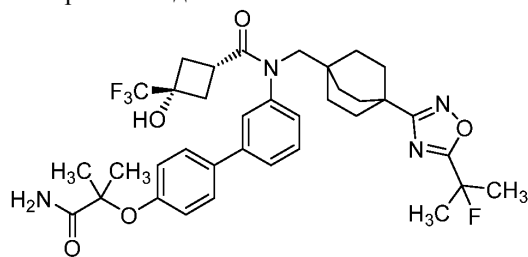
Стадия С. Пример 654. Получение 3-((транс)-4-(дифторметокси)-4-метилциклогексил)-1-(6-фтор-4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 653В и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (5,8 мг, 8,28 мкмоль, выход 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62-7.44 (m, 2H), 7.40 (q, J=6.7 Гц, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.17-6.98 (m, 2H), 6.98-6.47 (m, 1H), 5.46-5.19 (m, 1H), 4.74-4.53 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 12H), 1.68-1.47 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 8H), 1.33-1.13 (m, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 145. MS (ESI) 701 (M+H).

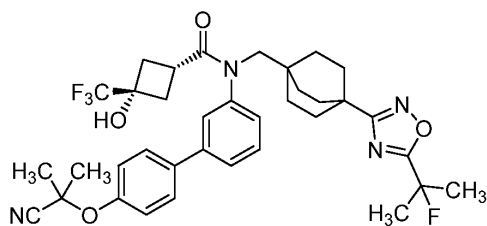
Пример 654.

(цис)-N-(4'-((1-амино-2-метил-1-оксoproпан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



(654)

Стадия А. Промежуточное соединение 654А. Получение (цис)-N-(4'-((2-цианoproпан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 576G и соответствующего сложного боронатного эфира там, где это необходимо: (35 мг, 0,052 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 669 (M+H).

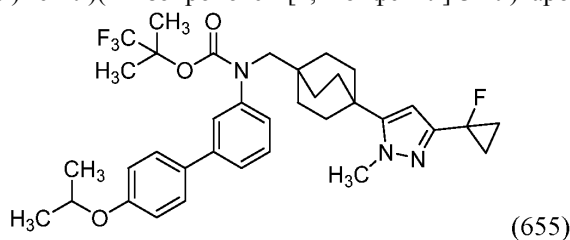
Стадия В. Пример 654. Получение (цис)-N-(4'-((1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксиамида

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 654A (30 мг, 0,045 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (18,60 мг, 0,135 ммоль), а затем  $H_2O_2$  (0,023 мл, 0,224 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20-75% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центростремительного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (15,3 мг, 0,124 ммоль, выход 50%).

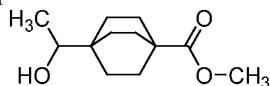
$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.70-7.62 (m, 3H), 7.60 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.76-3.57 (m, 2H), 2.84 (quin, J=8.9 Гц, 1H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 12H), 1.53-1.36 (m, 12H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 169. MS (ESI) 687 (M+H).

Пример 655.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



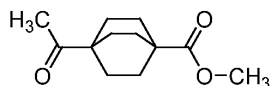
Стадия А. Промежуточное соединение 655А. Получение метил 4-(1-гидроксиэтил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 88В (500 мг, 2,55 ммоль) в THF (5 мл) по каплям при 0°C добавляли метилмагнийбромид (3,4 М в диэтиловом эфире) (0,899 мл, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (колонка с силикагелем, 12 г, условия: 40% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество коричневого цвета, 350 мг, 1,649 ммоль, выход 64,7%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.23 (d, J=5.10 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 1.63-2.00 (m, 6H), 1.30-1.44 (m, 6H), 0.92 (d, J=6.30 Гц, 3H).

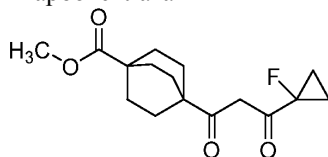
Стадия В. Промежуточное соединение 655В. Получение метил 4-ацетилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 655А там, где это необходимо: (250 мг, 1,189 ммоль, выход 70%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.61-3.54 (s, 3H), 2.06-2.01 (s, 3H), 1.75-1.58 (m, 12H).

Стадия С. Промежуточное соединение 655С. Получение метил 4-(3-(1-фторциклопропил)-3-оксопропаноил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата

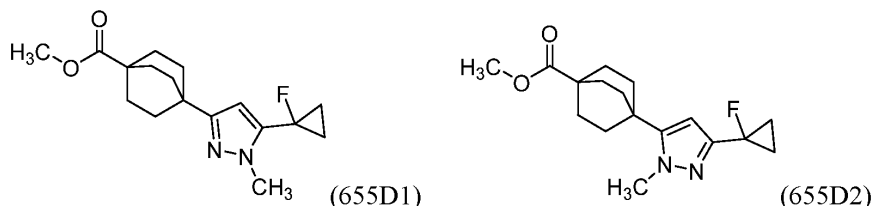


К перемешиваемому раствору 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,916 г, 8,80 ммоль) в THF (18,5 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (3,03 мл, 22,88 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дважды подвергали совместной перегонке с DCM с получением 1-фторциклопропан-1-карбонилхлорида (1,5 г, 6,63 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору LiHMDS (26,4 мл, 26,4 ммоль) в THF при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли промежуточное соединение 655B (1,85 г, 8,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли раствор 1-фторциклопропан-1-карбонилхлорида (1,5 г, 6,63 ммоль) в тетрагидрофуране (18,5 мл) и перемешивали еще в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 6,41 ммоль, выход 73%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.76-1.70 (m, 12H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H).

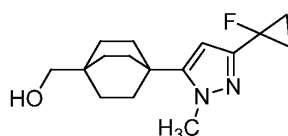
Стадия D. Промежуточное соединение 655D1 и 655D2. Получение метил 4-(5-(1-фторциклопропил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата (655D1) и метил 4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксилата (655D2)



К раствору промежуточного соединения 655С (1,0 г, 3,37 ммоль) в IPA (10 мл) по каплям при  $0^\circ\text{C}$  добавляли сульфат метилгидразина (0,584 г, 4,05 ммоль), а затем TEA (1,411 мл, 10,12 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Очищенные фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанных в заголовке соединений. Первый элюируемый изомер представлял собой метил 4-(5-(1-фторциклопропил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (655D1) (100 мг, 0,326 ммоль, выход 10%). МС (ESI) 307 (M + H) (RT = 0,78 мин или пик-1).

Второй элюируемый изомер представлял собой метил 4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (655D2) (900 мг, 2,94 ммоль, выход 87%). МС (ESI) 307 (M + H). (RT = 0,82 мин или пик-2).

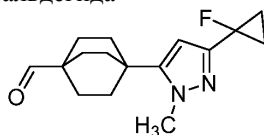
Стадия E. Промежуточное соединение 655E. Получение (4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 655D2 там, где это необходимо: (720 мг, 2,59 ммоль, выход 79%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.19-6.15 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.09-3.02 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 8H), 1.10-0.99 (m, 2H). MS (ESI) 279 (M+H).

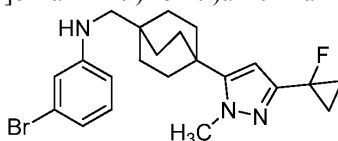
Стадия F. Промежуточное соединение 655F. Получение 4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3C, путем замены промежуточного соединения 655E там, где это необходимо: (470 мг, 1,701 ммоль, выход 68%) в виде грязно-белого твердого вещества.

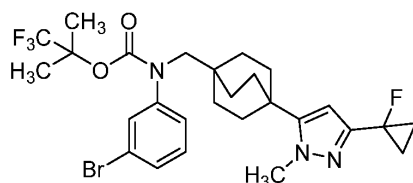
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45-9.42 (m, 1H), 6.20 (d, J=2.5 Гц, 1H), 3.84 (d, J=1.0 Гц, 3H), 1.80-1.71 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H).

Стадия G. Промежуточное соединение 655G. Получение 3-бром-N-((4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 655F и 3-броманилин там, где это необходимо: (150 мг, 0.347 ммоль, выход 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 655H. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (3-бромфенил)((4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584A, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 655G там, где это необходимо: (коричневое твердое вещество, 60 мг, 0,102 ммоль, выход 74%). MS (ESI) 586 (M+H).

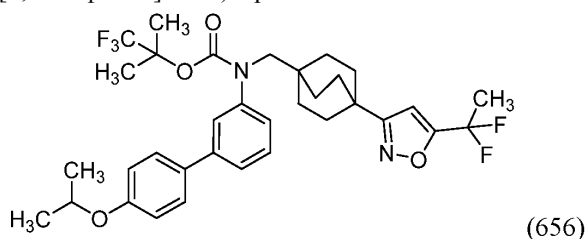
Стадия I. Пример 655. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-(1-фторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 655H и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (10 мг, 0,016 ммоль, выход 31%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.64-7.51 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.12 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.69-1.56 (m, 12H), 1.46-1.16 (m, 14H), 1.08-0.98 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 819; MS (ESI) 642 (M+H).

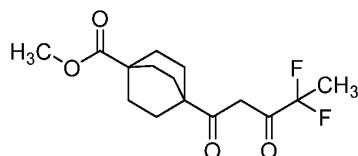
Пример 656.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



(656)

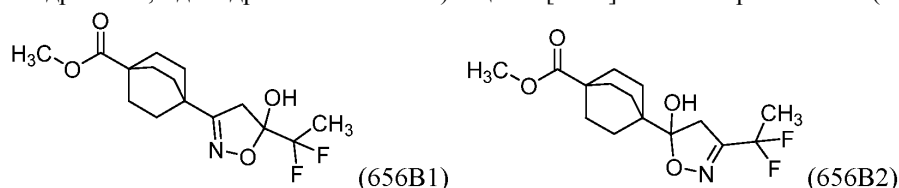
Стадия A. Промежуточное соединение 656A. Получение метил 4-(4,4-дифтор-3-оксопентаноил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 655С, путем замены промежуточного соединения 655В и 2,2-дифторпропаноил хлорида там, где это необходимо: (500 мг, 1,654 ммоль, выход 87%), в виде смолистой жидкости.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.59 (s, 3H), 1.85-1.58 (m, 15H), 2H скрыт под пиком влажности. MS (ESI) 303 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 656В1 & 656В2. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата 656В1 и метил 4-(3-(1,1-дифторэтил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (656В2)



К раствору промежуточного соединения 656А (1,0 г, 3,31 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,276 г, 3,97 ммоль), а затем TEA (1,383 мл, 9,92 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин).

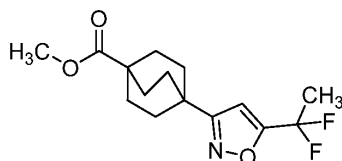
Первым изомером являлся метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (656В1) (основной пик) (830 мг, 2,62 ммоль, выход 79%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50 (d, J=1.00 Гц, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.20 (d, J=18.57 Гц, 1H) 2.82 (dd, J=18.32, 2.26 Гц, 1H) 1.56-1.81 (m, 15H). MS (ESI) 318 (M+H).

Вторым изомером являлся 4-(3-(1,1-дифторэтил)-5-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (656В2) (второстепенный пик) (100 мг, 0,315 ммоль, выход 10%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.87 (s, 1H) 3.52-3.64 (s, 3H) 3.27 (s, 1H) 2.69 (d, J=19.07 Гц, 1H) 1.88 (t, J=19.07 Гц, 3H) 1.65-1.73 (m, 6H) 1.48-1.56 (m, 6H). MS (ESI) 318 (M+H).

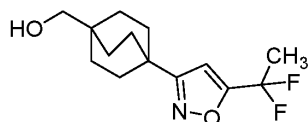
Стадия С. Промежуточное соединение 656С. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 656В1 (750 мг, 2,363 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли трифенилфосфин (1302 мг, 4,96 ммоль), а затем CCl<sub>4</sub> (0,684 мл, 7,09 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (425 мг, 1,420 ммоль, выход 60%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00-6.98 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 12H). MS (ESI) 300 (M+H).

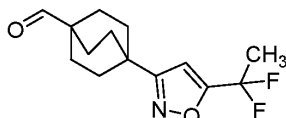
Стадия D. Промежуточное соединение 656D. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 656C там, где это необходимо: (140 мг, 0,516 ммоль, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.02-6.97 (m, 1H), 4.40 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.08 (d, J=5.5 Гц, 2H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H). MS (ESI) 272(M+H).

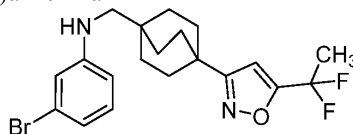
Стадия Е. Промежуточное соединение 656Е. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 656D там, где это необходимо: (130 мг, 0,483 ммоль, выход 44%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48-9.44 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.72-1.63 (m, 6H).

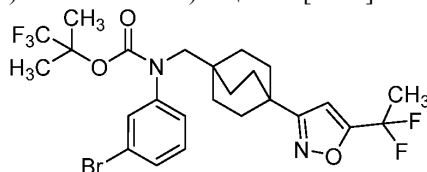
Стадия F. Промежуточное соединение 656F. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 656Е и 3-броманилина там, где это необходимо: (60 мг, 0,141 ммоль, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.02-6.94 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 5.80-5.74 (m, 1H), 2.80 (d, J=5.9 Гц, 2H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H). MS (ESI) 427 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 656G. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(3-бромфенил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 656F там, где это необходимо: (твердое вещество, 100 мг, 0,173 ммоль, выход 73%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.64-7.58 (m, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 6H), 1.65-1.59 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H). MS (ESI) 579 (M+H).

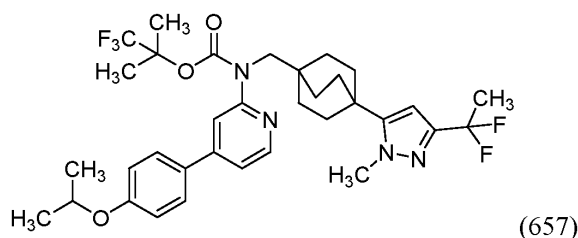
Стадия Н. Пример 656. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 656G и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (17,7 мг, 0,028 ммоль, выход 54%).

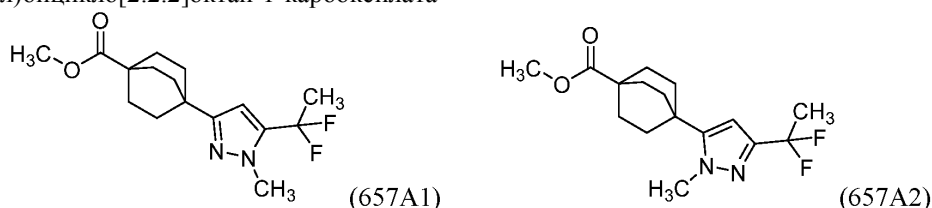
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66-7.50 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.27 (br d, J=2.2 Гц, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.67 (td, J=6.1, 12.0 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.02 (t, J=19.2 Гц, 3H), 1.79-1.54 (m, 12H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.1 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 1063; MS (ESI) 635 (M+H).

Пример 657.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 657А1 и 657А2. Получение метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата и метил 4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



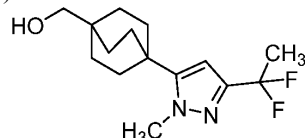
К раствору промежуточного соединения 656А (2,0 г, 6,62 ммоль) в IPA (15 мл) добавляли сульфат метилгидразина (1,144 г, 7,94 ммоль), а затем ТЕА (2,77 мл, 19,85 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 40 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 минут; от 0% В до 10% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанных в заголовке соединений.

Первым элюируемым изомером являлся метил 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (657А1) (550 мг, 1,761 ммоль, выход 27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.46-6.37 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.77 (s, 12H). MS (ESI) 313 (M+H) (RT = 1,72 мин или пик-1).

Вторым элюируемым изомером являлся метил 4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (657А2) (950 мг, 3,04 ммоль, выход 46%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.21 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 12H). MS (ESI) 313 (M+H) (RT = 1,65 мин или пик-2).

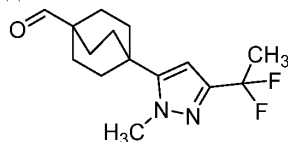
Стадия В. Промежуточное соединение 657В. Получение (4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 657А2 там, где это необходимо: (0,42 г, 1,477 ммоль, выход 49%) в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.20-6.16 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (d, J=5.6 Гц, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 6H), 1.49-1.40 (m, 6H).

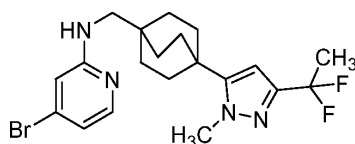
Стадия С. Промежуточное соединение 657С. Получение 4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 657В там, где это необходимо: (0,4 г, 1,417 ммоль, выход 50%) в виде белого смолистого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48-9.44 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.72-1.65 (m, 6H).

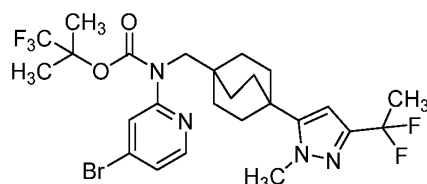
Стадия D. Промежуточное соединение 657D. Получение 4-бром-N-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 657C и 4-бромпиридин-2-амина там, где это необходимо: (290 мг, 0,660 ммоль, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.94-7.87 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.59 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 3H), 3.10 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.67-1.53 (m, 6H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 657Е. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-бромпиридин-2-ил)((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 657D там, где это необходимо: (твердое вещество, 0,1 г, 0,169 ммоль, выход 74%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.32-8.28 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.87-3.82 (m, 5H), 1.89-1.84 (m, 3H), 1.79-1.72 (m, 6H), 1.69 (s, 6H), 1.38-1.31 (m, 6H). MS (ESI) 593 (M+H).

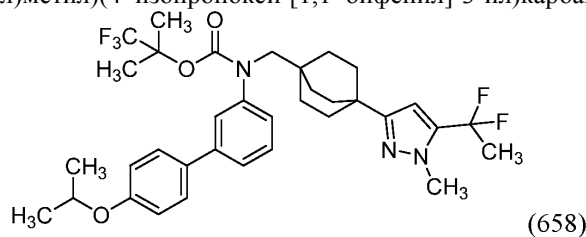
Стадия F. Пример 657. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-изопропоксифенил)пиридин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 657Е и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (15,9 мг, 0,025 ммоль, выход 49%).

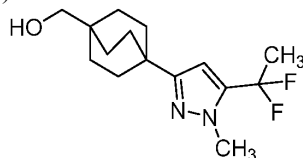
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.40 (d,  $J=5.4$  Гц, 1H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.52 (dd,  $J=1.5, 5.4$  Гц, 1H), 7.07 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.72 (td,  $J=6.0, 12.0$  Гц, 1H), 3.89-3.73 (m, 5H), 1.88 (t,  $J=18.7$  Гц, 3H), 1.79-1.62 (m, 12H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.30 (d,  $J=5.9$  Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 67; MS (ESI) 649 (M+H).

Пример 658.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 658А. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола

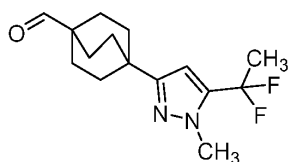


Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 657A1 там, где это необходимо: (0,41 г, 1,442 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6.43-6.37 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (d,  $J=5.5$  Гц, 2H), 2.04 (t,  $J=19.1$  Гц, 3H), 1.77-1.66 (m, 6H), 1.45-1.36 (m, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 658В. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида

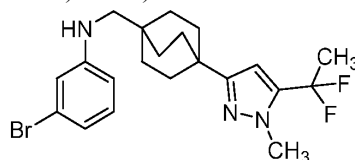




Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 658А там, где это необходимо: (0,22 г, 0,779 ммоль, выход 55%) в виде смолистого белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47-9.44 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H).

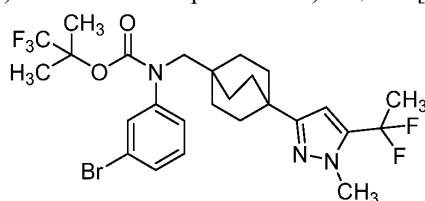
Стадия С. Промежуточное соединение 658С. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 658В и 3-броманилин там, где это необходимо: (162 мг, 0,370 ммоль, выход 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 438 (M+H).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.04-6.98 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.17 (t, J=1.5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 6H), 1.63-1.55 (m, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 658D. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (3-бромфенил)((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 658С там, где это необходимо: (твердое вещество, 100 мг, 0,169 ммоль, выход 74%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60 (br s, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.02 (t, J=19.0 Гц, 3H), 1.74-1.55 (m, 12H), 1.41-1.25 (m, 6H). MS (ESI) 592 (M+H).

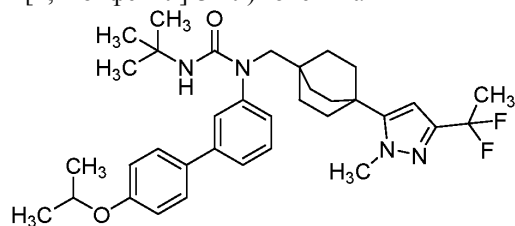
Стадия E. Пример 658. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 658D и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (13 мг, 0,020 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67-7.50 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.07-6.88 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.01 (t, J=19.0 Гц, 3H), 1.76-1.52 (m, 12H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.29 (d, J=5.9 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 917; MS (ESI) 648 (M+H).

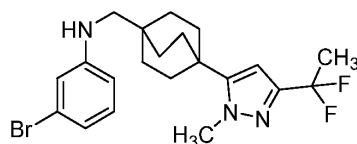
Пример 659.

3-(трет-бутил)-1-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина



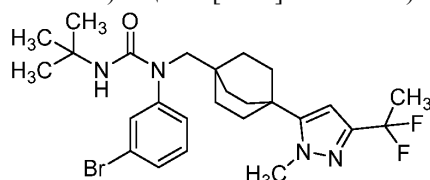
(659)

Стадия A. Промежуточное соединение 659А. Получение 3-бром-N-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 657С и 3-броманилина там, где это необходимо: (290 мг, 0,660 ммоль, выход 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 438 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 659В. Получение 1-(3-бромфенил)-3-(трет-бутил)-1-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевины



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 659А и 2-метилпропан-2-амин там, где это необходимо: (90 мг, 0,167 ммоль, выход 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 537 (M+H).

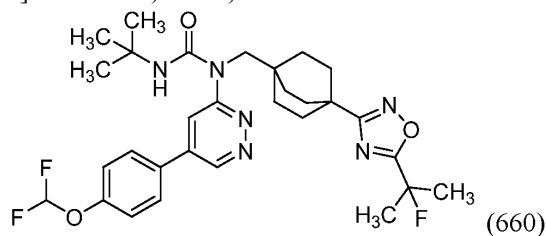
Стадия С. Пример 659. Получение 3-(трет-бутил)-1-((4-(3-(1,1-дифторэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевины

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 659В и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (14,4 мг, 0,024 ммоль, выход 44%).

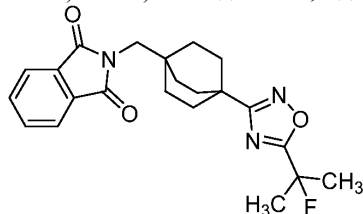
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65-7.58 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.76-4.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.29 (d, J=6.1 Гц, 6H), 1.20 (s, 9H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 53; MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 660.

3-(трет-бутил)-1-(5-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазин-3-ил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)мочевина

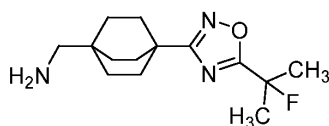


Стадия А. Промежуточное соединение 660А. Получение 2-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 576D (500 мг, 1,863 ммоль) в THF (10 мл) добавляли изоиндолин-1,3-дион (0,302 г, 2,050 ммоль), трифенилфосфин (0,977 г, 3,73 ммоль), а затем DIAD (1,087 мл, 5,59 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×15 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем 40 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (0,5 г, 1,258 ммоль, выход 68%). MS (ESI) 398 (M+H).

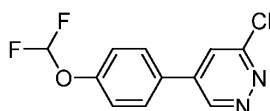
Стадия В. Промежуточное соединение 660В. Получение (4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанамина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 660А (500 мг, 1,258 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразингидрат (0,611 мл, 12,58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали этанолом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 1,25 ммоль, выход 67%) в виде полутвердого вещества.

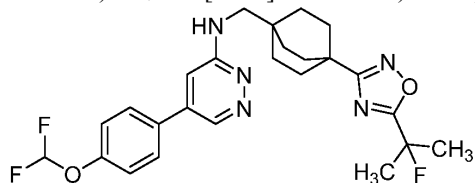
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.28-2.22 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 660С. Получение 3-хлор-5-(4-(дифторметокси)фенил)пиридазина



К перемешиваемому раствору 3,5-дихлорпиридазина (100 мг, 0,671 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли (4-(дифторметокси)фенил)бороновую кислоту (107 мг, 0,571 ммоль) и фосфат калия (285 мг, 1,343 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном и добавляли бис(трет-бутилфосфин)-палладий(0) (34,3 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×15 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В =  $\text{EtOAc}$ ; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (25 мг, 0,097 ммоль, выход 15%). MS (ESI) 257 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 660D. Получение 5-(4-(дифторметокси)-фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридазин-3-амин



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 660С (100 мг, 0,390 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли промежуточное соединение 660В (104 мг, 0,390 ммоль) и трет-бутоксид натрия (112 мг, 1,169 ммоль). Полученную реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном и добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (35,7 мг, 0,039 ммоль) и *t*-Bu Xphos (33,1 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×15 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В =  $\text{EtOAc}$ ; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (80 мг, 0,164 ммоль, выход 42%). MS (ESI) 488 (M+H).

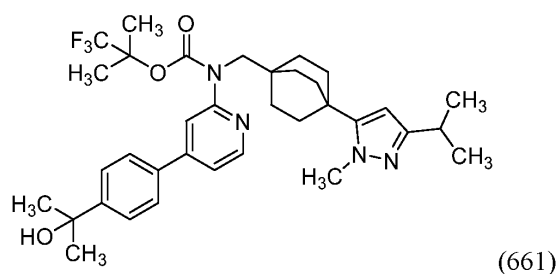
Стадия E. Пример 660. Получение N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид 2,2-диоксида

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 660D и 2-метилпропан-2-амин там, где это необходимо: (2,8 мг, 4,58 мкмоль, выход 7%).

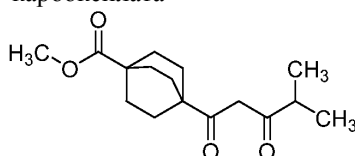
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.27 (d,  $J=1.7$  Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.61-7.13 (m, 2H), 7.07 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 6.80-6.69 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.91-1.69 (m, 8H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.32 (s, 9H). FXR  $\text{EC}_{50}$  (нМ) = 2188. MS (ESI) 587 (M+H).

Пример 661.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)((4-(3-изопропил-1-метил-1H-пирозол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



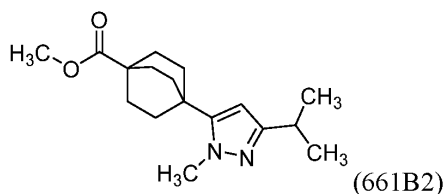
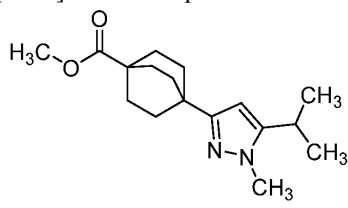
Стадия А. Промежуточное соединение 661А. Получение метил 4-(4-метил-3-онопентаноил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 655С, путем замены промежуточного соединения 655В и изобутирилхлорида там, где это необходимо: (650 мг, 2,318 ммоль, выход 49%) в виде смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.58-3.55 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 12H), 1.06 (d,  $J=7.0$  Гц, 6H), 2H скрыты под пиком влажности.

Стадия В. Промежуточные соединения 661В1 и 661В2. Получение метил 4-(5-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата и метил 4-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 124С, путем замены промежуточного соединения 661А там, где это необходимо. Фракции, содержащие соединение, концентрировали с получением смеси соединений. Смесь очищали с помощью SFC с получением индивидуальных региоизомеров. Колонка: Lux Cellulose C4 (250×4,6) мм, 5 мкм, скорость потока: 3 мл/мин, соразтворитель: 15% Vial No: LA5, соразтворитель: 0,2% аммиак в метаноле; объем введения: 10 мкл, давление на выходе: 100 бар, температура: 40°C.

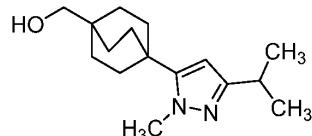
Первым элюируемым изомером являлся метил 4-(5-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (661В1) (120 мг, 0,413 ммоль, выход 24%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.82-5.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.91 (td,  $J=6.8, 13.6$  Гц, 1H), 1.79-1.68 (m, 12H), 1.15 (d,  $J=6.5$  Гц, 6H). MS (ESI) 291 (M+H) (RT = 1,68 мин или пик-1).

Второй элюируемый изомер представлял собой метил 4-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (661В2) (190 мг, 0,654 ммоль, выход 37%). MS (ESI) 291 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.74 (td,  $J=6.8, 13.9$  Гц, 1H), 1.87-1.76 (m, 12H), 1.13 (d,  $J=7.0$  Гц, 6H). MS (ESI) 291 (M+H). (RT=1,71 мин или пик-2).

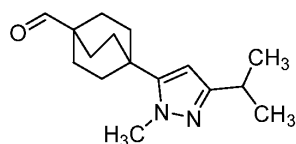
Стадия С. Промежуточное соединение 661С. Получение (4-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1G, путем замены промежуточного соединения 661В2 там, где это необходимо: (0,1 г, 0,381 ммоль, выход 58%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.79-5.75 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 6H).

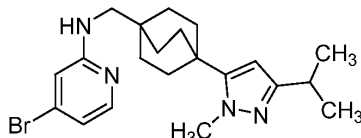
Стадия D. Промежуточное соединение 661D. Получение 4-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, путем замены промежуточного соединения 661С там, где это необходимо: (50 мг, 0,192 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

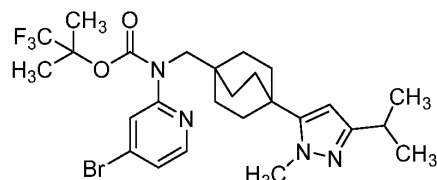
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.52-9.49 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 6H), 1.81-1.74 (m, 6H), 1.23 (d, J=7.0 Гц, 6H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 661Е. Получение 4-бром-N-((4-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 661D и 4-бромпиридин-2-амин там, где это необходимо: (15 мг, 0,036 ммоль, выход 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 417 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 661F. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-бромпиридин-2-ил)((4-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 661Е там, где это необходимо: (твердое вещество, 22 мг, 0,038 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 571 (M+H).

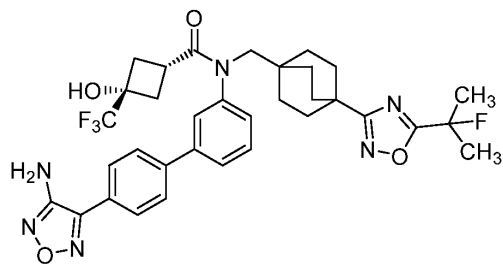
Стадия G. Пример 661. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)((4-(3-изопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 661F и соответствующей борновой кислоты там, где это необходимо: (5,4 мг, 0,008 ммоль, выход 24%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, J=1.6, 5.3 Гц, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.8 Гц, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 53; MS (ESI) 627 (M+H).

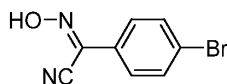
Пример 662.

(цис)-N-(4'-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид



(662)

Стадия А. Промежуточное соединение 662А. Получение (Z)-4-бром-N-гидроксибензимидазол цианида

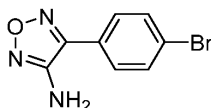


К перемешиваемому раствору 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (3 г, 15,30 ммоль) в DMF (75 мл) до-

бавляли трет-бутоксид калия (18,36 мл, 18,36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли трет-бутилнитрит (3,16 г, 30,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили 1,5 N HCl (5 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (бесцветная жидкость, 3,1 г, 13,78 ммоль, выход 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.93 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 662В. Получение 4-(4-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-амина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 662А (3,25 г, 14,44 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гидроксилламин (0,954 г, 28,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и перегоняли с дихлорметаном (3 мл). Полученное твердое вещество растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли CDI (3,51 г, 21,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (2,0 г, 8,33 ммоль, выход 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79-7.69 (m, 4H), 6.27 (s, 2H).

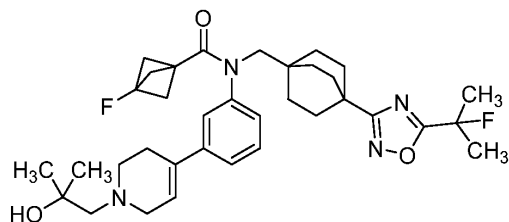
Стадия С. Пример 662. Получение (цис)-N-(4'-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 662В и промежуточного соединения 593 А там, где это необходимо: (7,2 мг, 0,0107 ммоль, выход 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03-7.91 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.80-3.54 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 12H), 1.56-1.37 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) 574; MS (ESI) 669 (M+H).

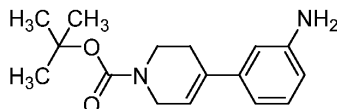
Пример 663.

3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



(663)

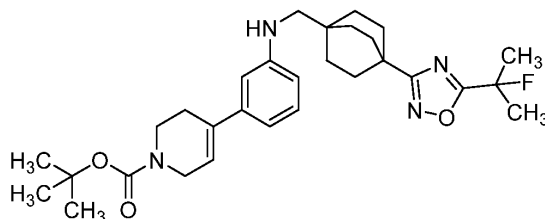
Стадия А. Промежуточное соединение 663А. Получение трет-бутил 4-(3-аминофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены 3-броманилина и 5-трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата там, где это необходимо: (бледно желтая жидкость, 1,1 г, 4,01 ммоль, выход 69%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.97 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.64-6.52 (m, 2H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (br t, J=5.6 Гц, 2H), 2.37 (br s, 2H), 1.46-1.35 (m, 9H). MS (ESI) 275 (M+H).

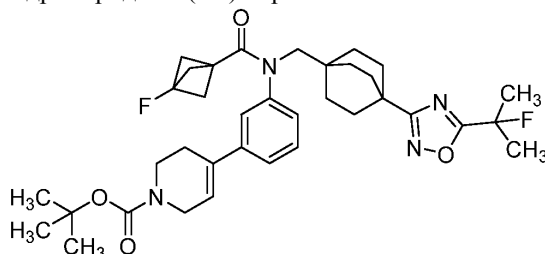
Стадия В. Промежуточное соединение 663В. Получение трет-бутил 4-(3-(((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения II, путем замены промежуточного соединения 576Е и 663А там, где это необходимо: (бледно коричневая жидкость, 620 мг, 1,087 ммоль, выход 58%).

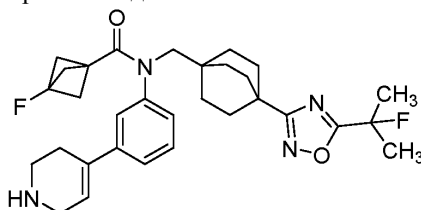
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 4.05 (br s, 3H), 3.65-3.57 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.86 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.49 (s, 9H). MS (ESI) 525 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 663С. Получение трет-бутил 4-(3-(3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 576G, путем замены промежуточного соединения 663В там, где это необходимо. (смолистая жидкость, 0,18 г, 0,260 ммоль, выход 68%). MS (ESI) 637(M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 663D. Получение 3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 663С (100 мг, 0,157 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,06 мл, 0,785 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,130 ммоль, выход 70%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-7.36 (m, 3H), 7.27 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 6.34 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.46 (br d, J=1.2 Гц, 3H), 3.00 (br t, J=5.7 Гц, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.96-1.68 (m, 18H), 1.53-1.38 (m, 6H). MS (ESI) 537 (M+H).

Стадия Е. Пример 663. Получение 3-фтор-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

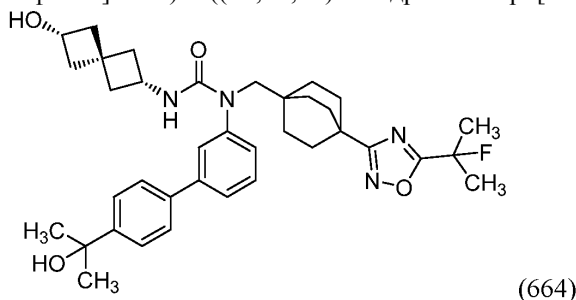
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 663D (20 мг, 0,037 ммоль) в изобутиленоксиде (2 мл) добавляли карбонат цезия (1,214 мг, 3,73 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в микроволновой печи при 70 Вт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной 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: 28-85% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, 0,015 ммоль, выход 40%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-7.32 (m, 3H), 7.24 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.37-2.24

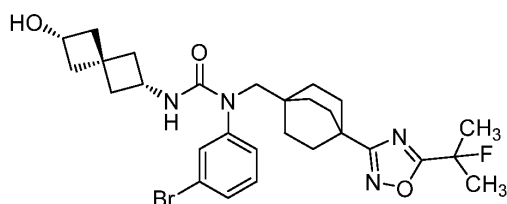
(m, 2H), 1.93-1.65 (m, 18H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.12 (s, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 159. MS (ESI) 609 (M+H).

Пример 664.

1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((2S,4S,6S)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)мочевина



Стадия А. Промежуточное соединение 664А. Получение 1-(3-бромфенил)-1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-((2S,4S,6S)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)мочевины



Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 586, путем замены промежуточного соединения 632А и (2S,4S,6S)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ола гидрохлорида там, где это необходимо: (50 мг, 0,087 ммоль, выход 61,2%) в виде коричневого воска. MS (ESI) 575 (M+H).

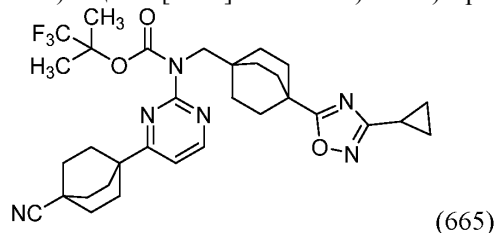
Стадия В. Пример 664. Получение 1-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-(4'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((2S,4S,6S)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)мочевины

Указанное соединение получали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза соединения по примеру 149, путем замены промежуточного соединения 664А и соответствующей бороновой кислоты там, где это необходимо: (13,2 мг, 0,021 ммоль, выход 30%).

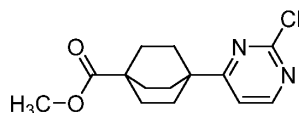
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.71 (d, J=7.8 Гц, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.84 (d, J=6.4 Гц, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.79 (s, 4H), 1.76-1.70 (m, 10H), 1.46 (s, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 47. MS (ESI) 631 (M+H).

Пример 665.

1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамат



Стадия А. Промежуточное соединение 665А. Получение метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата

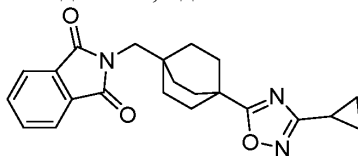


К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) и 2-хлорпиримидина (0,594 г, 5,18 ммоль) в DCM (183 мл) и воде (183 мл) добавляли персульфат аммония (1,075 г, 4,71 ммоль), а затем нитрат серебра (0,480 г, 2,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и фильтровали через целит. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 24 г; А = гексаны, В = EtOAc; гра-



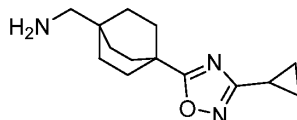
диент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения: (800 мг, 2,85 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 281 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 665В. Получение 2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона



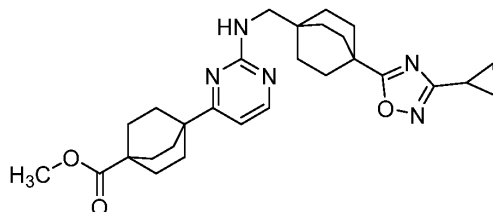
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4В (1,1 г, 4,43 ммоль) в THF (22 мл) добавляли фталимид (0,782 г, 5,32 ммоль), а затем трифенилфосфин (1,394 г, 5,32 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям DEAD (0,842 мл, 5,32 ммоль) в течение 2 минут. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл), а затем рассолом (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (25% EA:гексан, 24 г, колонка с силикагелем) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 3,18 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 378 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 665С. Получение (4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанамина



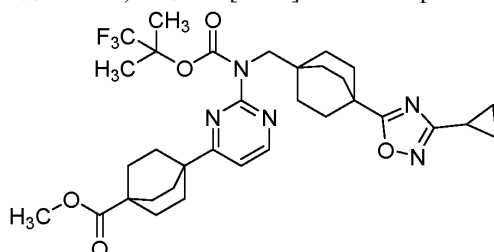
Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 660В, путем замены промежуточного соединения 665В там, где это необходимо: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.31 (s, 2H), 2.06 (tt, J=8.3, 4.8 Гц, 1H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H).

Стадия D. Промежуточное соединение 665D. Получение метил 4-(2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-пиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 665А (600 мг, 2,137 ммоль) в 2-пропанол (12 мл) добавляли промежуточное соединение 665С (529 мг, 2,137 ммоль), а затем DIPEA (1,120 мл, 6,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (картридж с силикагелем, 12 г; А = гексаны, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,509 ммоль, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 492 (M+H).

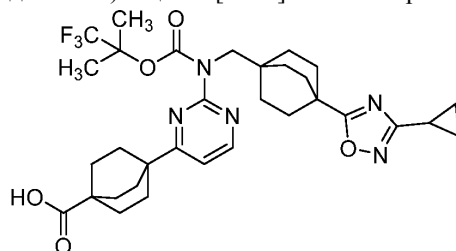
Стадия E. Промежуточное соединение 665E. Получение метил 4-(2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октане-1-карбоксилата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза

промежуточного соединения 584А, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 665D там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 150 мг, 0,232 ммоль, выход 76%). MS (ESI) 646 (M+H).

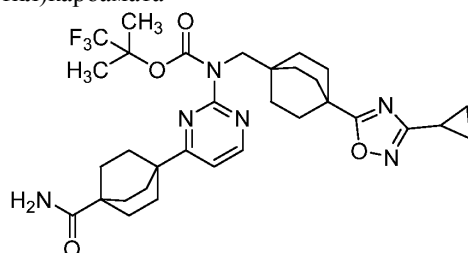
Стадия F. Промежуточное соединение 665F. Получение 4-(2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)амино)пиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 88E, путем замены промежуточного соединения 665E там, где это необходимо (бесцветная жидкость, 5,4 мг, 8,55 мкмоль, выход 37%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.28 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 12H), 1.77-1.69 (m, 12H), 1.64 (s, 6H), 1.05-0.94 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H). MS (ESI) 632(M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 665G. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114А, путем замены промежуточного соединения 665F там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 7 мг, 10,8 мкмоль, выход 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.65 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.28 (d, J=5.4 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 18H), 1.65 (s, 6H), 1.37-1.22 (m, 6H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H). MS (ESI) 631 (M+H).

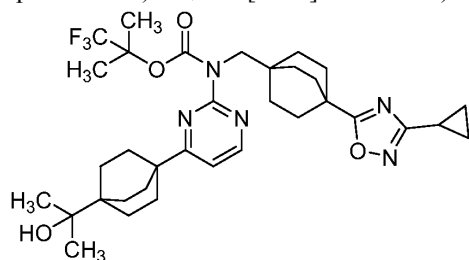
Стадия H. Промежуточное соединение 665. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил (4-(4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 114В, путем замены промежуточного соединения 665G там, где это необходимо: (8 мг, 0,013 ммоль, выход 28%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.28 (d, J=5.1 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.10-1.95 (m, 7H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.79-1.68 (m, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.32-1.28 (m, 6H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.86-0.70 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 2000. MS (ESI) 613 (M+H).

Пример 666.

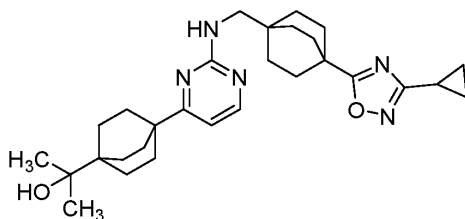
1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)карбамат



(666)

Стадия A. Промежуточное соединение 666А. Получение 2-(4-(2-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-

ил)пропан-2-ола



Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 607A, путем замены промежуточного соединения 665D там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 35 мг, 0,071 ммоль, выход 50%). MS (ESI) 492 (M+H).

Стадия В. Пример 666. Получение 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил ((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пиримидин-2-ил)карбамата

Указанное соединение синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 584A, путем замены пиридин-2-ил (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)карбоната и промежуточного соединения 666A там, где это необходимо: (белое твердое вещество, 13 мг, 0,020 ммоль, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.26 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 12H), 1.64 (s, 6H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.38-1.21 (m, 6H), 1.07-0.93 (m, 8H), 0.86-0.72 (m, 2H). FXR EC<sub>50</sub> (нМ) = 496. MS (ESI) 646 (M+H).

Биологическая оценка

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению тестировали в анализе репортерного гена люциферазы с применением транзистентной конструкции человеческого FXR/Gal4, и результаты анализа представлены в табл. 1. Репортерную систему слитой конструкции Gal4-hFXR использовали в качестве первичного анализа для характеристики активности соединения. Конструкция, включающая 5 копий промотор Gal4-чувствительного элемента перед репортерной кДНК люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках НЕК293. Эту репортерную клеточную линию поддерживали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллина-стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% фетальной бычьей сыворотки, обработанной смесью древесный уголь/декстран (cs-FBS) при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Была сконструирована другая плазмида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 управляет экспрессией кДНК, кодирующей слитый белок, состоящий из ДНК-связывающего домена из фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом из человеческого FXR.

За день до трансфекции репортерные клетки в культуре снимали с планшета с помощью трипсина и помещали в колбу T75 при плотности, достаточной для достижения приблизительно 90% конfluence на следующее утро. Реагенты для трансфекции получали путем раздельного разбавления 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM, а затем добавления разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор Lipofectamine 2000 и инкубации при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Смесь затем разбавляли 10 мл раствора, содержащего DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающую культуральную среду аспирировали из клеток, и конечную смесь для трансфекции добавляли перед инкубацией клеток в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Этот протокол может быть масштабирован, и транзистентно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в формате, готовом к анализу.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) распределяли с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета Corning/Costar с прозрачным дном. Трансфицированные клетки собирали, подсчитывали и разводили таким образом, чтобы 10-25000 клеток в 25 мкл внести в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Клетки, обработанные соединением, инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. На следующее утро в каждую лунку планшета вносили 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при встряхивании и люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые подсчеты клеток, обработанных одним DMSO, вычитали из всех грубых показателей, и скорректированные значения конвертировали в процент контрольного ответа, достигнутого с 8 мкМ GW-4064. Эти данные соответствуют 4-параметрическому уравнению log агонист-ответ для расчета значения EC<sub>50</sub>.

Анализ острого заболевания у мышей *in vivo*:

Самцов мышей C57BL6/NTac массой 25-28 г приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на 18% белковой диете для грызунов Teklad Global (Harlan Laboratories). После 1 недели акклиматизации мышей разделяли на группы в зависимости от массы тела. Мышам вводят однократную пероральную

дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме, полученной из крови, взятой через поднижнечелюстную вену, через 1 час после введения дозы и по окончании исследования (6 ч). По окончании исследования животных умерщвляли и быстро вскрывали. Медиальную долю печени разделяли: одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также рассекали и сохраняли в RNeasy. Образцы тканей в RNeasy гомогенизировали с помощью шариков MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора MagMax-96 Total RNA Isolation kit (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию выполняли с помощью набора для синтеза кДНК Superscript® VILO от Invitrogen в соответствии с протоколом производителя. ПЦР в реальном времени проводили с мастер-смесью Taqman PCR от Applied Biosystems в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают Nr0b2 (который кодирует малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (который кодирует насос экспорта желчных солей, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени, и Fgf15, Fabp6 (который кодирует белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), Slc51a (который кодирует альфа-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTA) и Slc51b (который кодирует бета-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражены в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP<sub>7A1</sub> в виде процентного снижения относительно контрольного носителя.

Другие особенности изобретения должны стать очевидными в ходе приведенного выше описания иллюстративных вариантов осуществления, которые представлены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без

отклонения от его сущности или существенных атрибутов. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты вместе с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми или всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

#### Биологическая оценка

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению тестировали в анализе репортерного гена люциферазы с применением транзientной конструкции человеческого FXR/Gal4, и результаты анализа описаны в настоящем документе выше в разделе примеров.

Репортерную систему слитой конструкции Gal4-hFXR использовали в качестве первичного анализа для характеристики активности соединения. Конструкция, включающая 5 копий промотор Gal4-чувствительного элемента перед репортерной кДНК люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках HEK293. Эту репортерную клеточную линию поддерживали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллина-стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% фетальной бычьей сыворотки, обработанной смесью древесный уголь/декстран (cs-FBS) при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Была сконструирована другая плазмида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 управляет экспрессией кДНК, кодирующей слитый белок, состоящий из ДНК-связывающего домена из фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом из человеческого FXR.

За день до трансфекции репортерные клетки в культуре снимали с планшета с помощью трипсина и помещали в колбу T75 при плотности, достаточной для достижения приблизительно 90% конfluence на следующее утро. Реагенты для трансфекции получали путем раздельного разбавления 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM, а затем добавления разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор Lipofectamine 2000 и инкубации при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Смесь затем разбавляли 10 мл раствора, содержащего DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающую культуральную среду аспирировали из клеток, и конечную смесь для трансфекции добавляли перед инкубацией клеток в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Этот протокол может быть масштабирован, и транзientно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в формате, готовом к анализу.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) распределяли с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета Corning/Costar с прозрачным дном. Трансфицированные клетки собирали, подсчитывали и разводили таким образом, чтобы 10-25000 клеток в 25 мкл внести в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Клетки, обработанные соединением, инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмо-

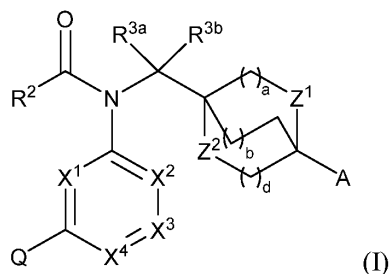
сфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. На следующее утро в каждую лунку планшета вносили 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при встряхивании и люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые подсчеты клеток, обработанных одним DMSO, вычитали из всех грубых показателей, и скорректированные значения конвертировали в процент контрольного ответа, достигнутого с 8 мкМ GW-4064. Эти данные соответствуют 4-параметрическому уравнению log агонист-ответ для расчета значения EC<sub>50</sub>.

Пример тестирования *in vivo*: PK/PD у мышей с острым заболеванием Самцов мышей C57BL6/NTac массой 25-28 г приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на 18% белковой диете для грызунов Teklad Global (Harlan Laboratories). После 1 недели акклиматизации мышей разделяли на группы в зависимости от массы тела. Мышам вводят однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме, полученной из крови, взятой через поднижнечелюстную вену, через 1 час после введения дозы и по окончании исследования (6 ч). По окончании исследования животных умерщвляли и быстро вскрывали. Медиальную долю печени разделяли: одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также рассекали и сохраняли в RNeasy. Образцы тканей в RNeasy гомогенизировали с помощью шариков MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора MagMax-96 Total RNA Isolation kit (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию выполняли с помощью набора для синтеза кДНК Superscript® VILO от Invitrogen в соответствии с протоколом производителя. ПЦР в реальном времени проводили с мастер-смесью Taqman PCR от Applied Biosystems в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают Nr0b2 (который кодирует малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (который кодирует насос экспорта желчных солей, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени, и Fgf15, Fabp6 (который кодирует белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), Slc51a (который кодирует альфа-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTA) и Slc51b (который кодирует бета-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражены в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP<sub>7A1</sub> в виде процентного снижения относительно контроля-носителя.

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

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

Q представляет собой фенил, замещенный 0-1 R<sup>1</sup>;

X<sup>1</sup> представляет собой CH;

X<sup>2</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>3</sup> представляет собой CH или N;

X<sup>4</sup> представляет собой CH; при условии, что 0 или 1 из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой N;

Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> независимо представляют собой CH<sub>2</sub> или O; при условии, что по меньшей мере один из Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>;

A представляет собой оксадиазоллил или пиридинил, замещенный R<sup>4a</sup>;

a равно 1;

b равно 1;

d равно 1;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(циклопропил), =O, дифторциклобутил, фторбицикло[1.1.1]пентил, оксетанил, метилоксетанил, пиридинилтетрагидропиранил или циклопропил, замещенный 0-1 заместителем, выбранным из гидроксила, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -NHC(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой:

(i) C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> алкокси или -NH(C<sub>1-6</sub> алкил), где каждый из указанных алкила и алкокси замещен 0-4 R<sup>2a</sup>; или

(ii) C<sub>3-5</sub> циклоалкил, замещенный 0-3 R<sup>2b</sup>;

R<sup>2a</sup> независимо представляет собой галоген, циано или гидроксил;

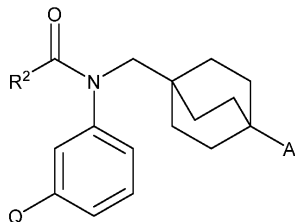
R<sup>2b</sup> независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> алкокси, где алкил замещен 0-6 R<sup>2a</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>; и

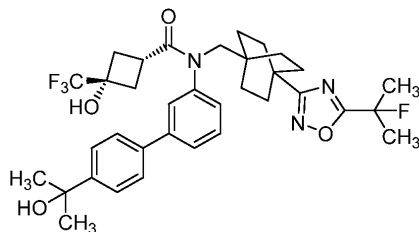
R<sup>3b</sup> представляет собой водород; и

R<sup>4a</sup> представляет собой циано, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), циклопропил, фторциклопропил, метилциклопропил, цианоциклопропил, трифторметилциклопропил, дифторциклопропил, метилоксетанил, тетрагидропиранил или фторбицикло[1.1.1]пентил.

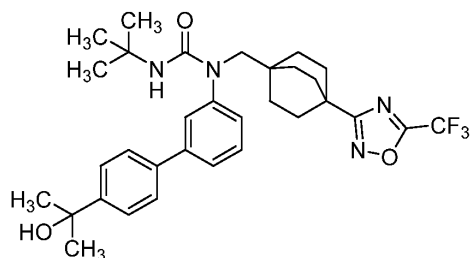
2. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



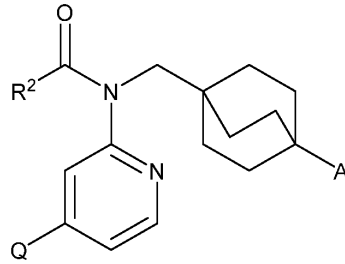
3. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



4. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру

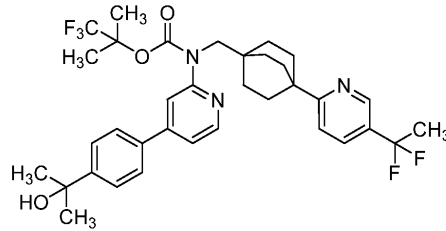


5. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру

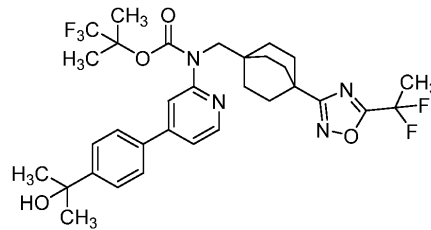


6. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой пиридинил, замещенный R<sup>4a</sup>.

7. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



8. Соединение по п.1 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру



9. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-8 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

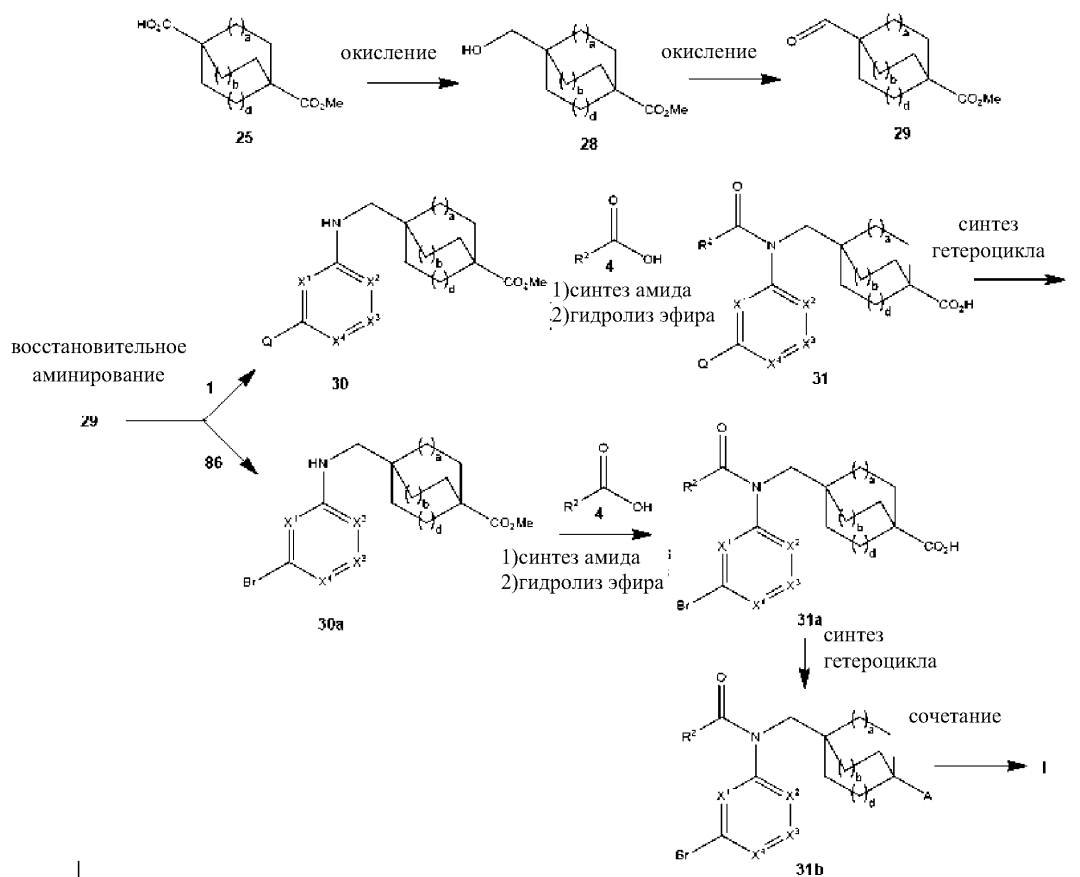
10. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения патологического фиброза, рака, воспалительных нарушений, метаболических или холестатических нарушений.

11. Применение по п.10, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза (PBC).

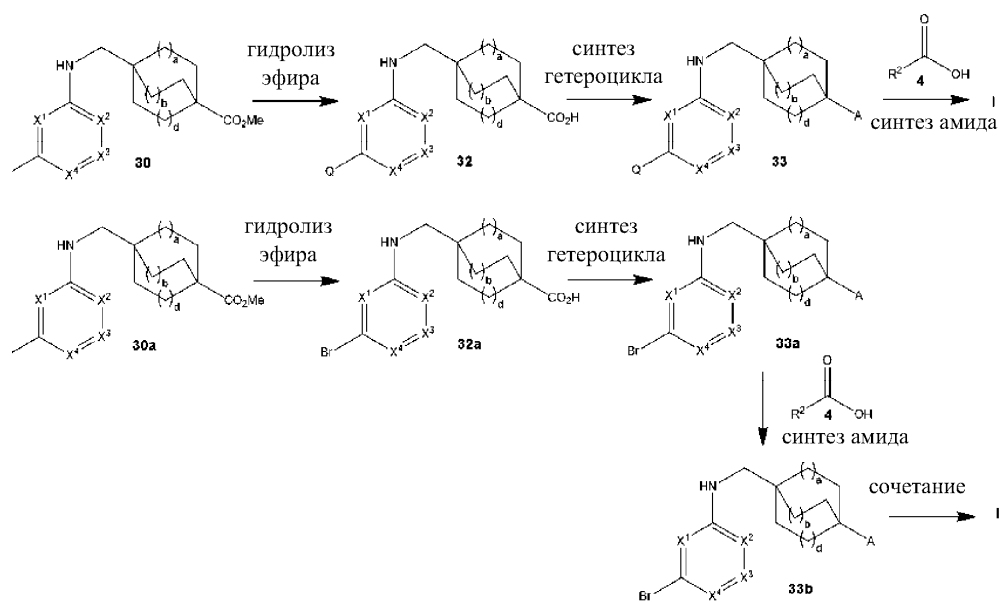
13. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения идиопатического фиброза легких (IPF).

Схема 12



Фиг. 1

Схема 13



Фиг. 2



