(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991029 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.11.15

(51) Int. Cl. ***C07D 498/08*** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ MAGL

(31) **62/423,102**
(32) **2016.11.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/061870**
(87) **WO 2018/093949 2018.05.24**

(71) Заявитель:
АБАЙД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Грайс Шерил А., Бузард Дэниел Дж., Шагхафи Майкл Б. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Осипенко Н.В., Лебедев В.В., Парамонова К.В., Николаева О.А. (RU)

(57) В документе представлены спироциклические и конденсированные бициклические карбаматы и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Предусмотренные соединения и композиции применимы в качестве модуляторов MAGL. Кроме того, предусмотренные соединения и композиции применимы для лечения боли.

201991029 A1

201991029 A1

ИНГИБИТОРЫ MAGL

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/423102, поданной 16 ноября 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

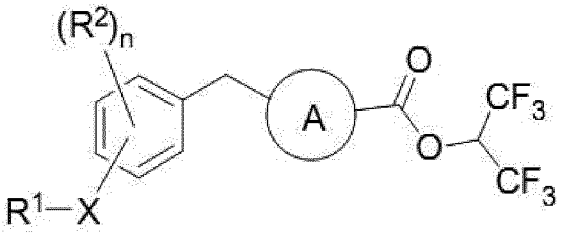
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Моноацилглицерол-липаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

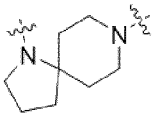
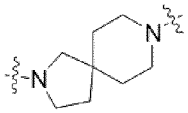
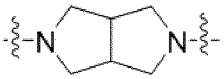
[0003] В настоящем раскрытии предусмотрены, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL, и их применение в качестве лекарственных средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат раскрытые соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. В настоящем раскрытии также предусмотрено применение раскрытых соединений в качестве лекарственных средств и/или при производстве лекарственных средств для ингибирования активности MAGL у теплокровных животных, таких как люди.

[0004] Согласно одному аспекту предусмотрено соединение формулы (I):



Формула (I);

где:

A представляет собой  ,  или  ;

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

R^{12} и R^{13} каждый независимо представляет собой H илиC_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), -C_{1-6}алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 2, 3 или 4;

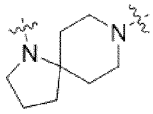
q представляет собой 1, 2 или 3 и

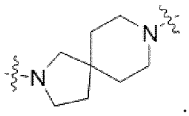
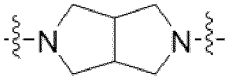
t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

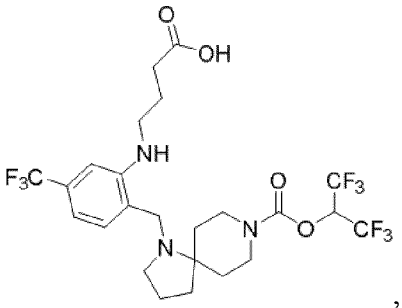
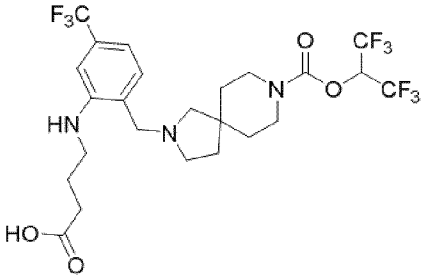
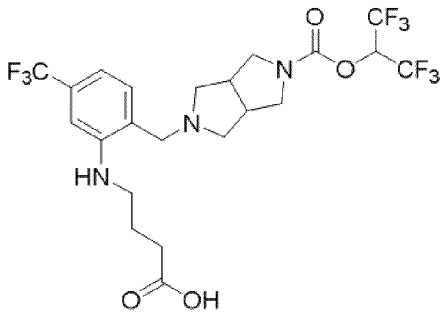
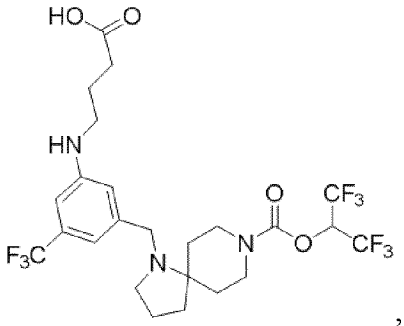
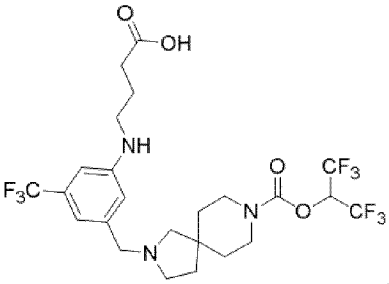
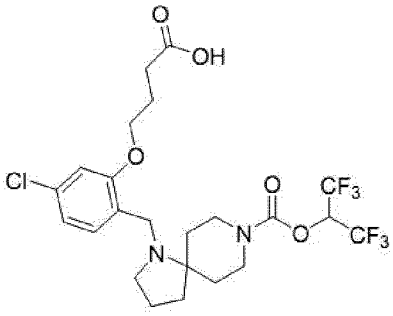
[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m

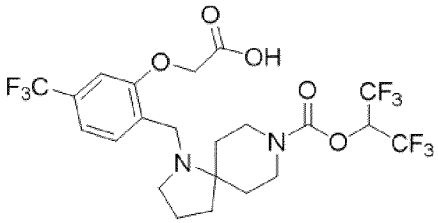
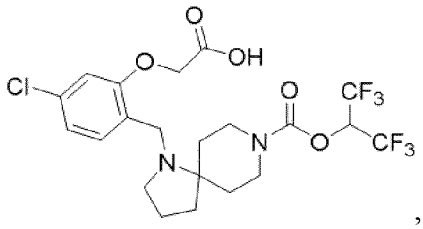
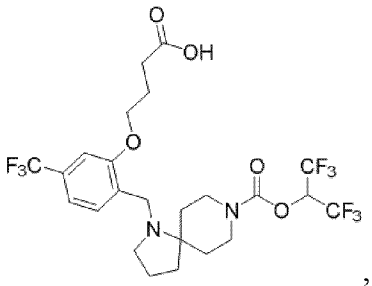
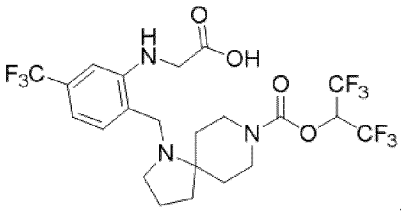
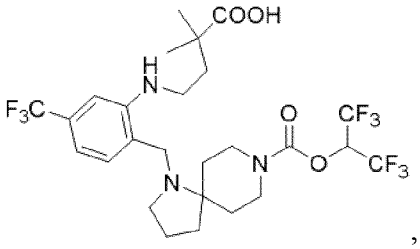
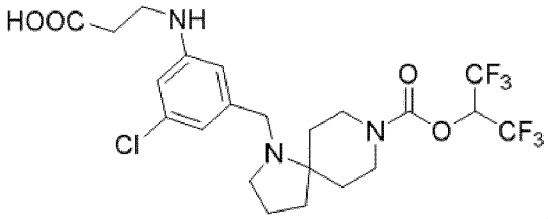
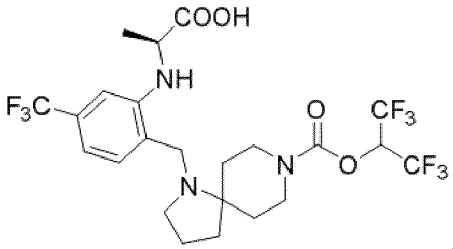
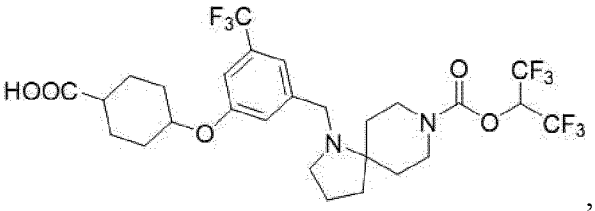
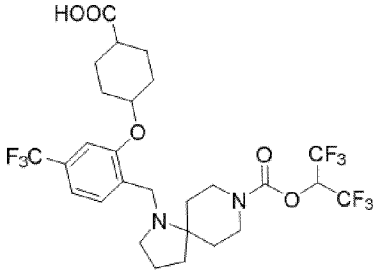
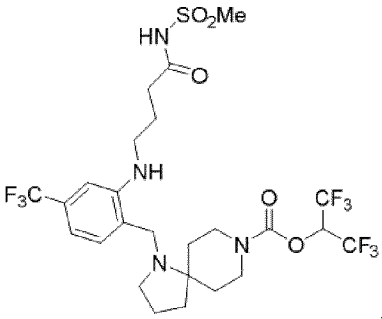
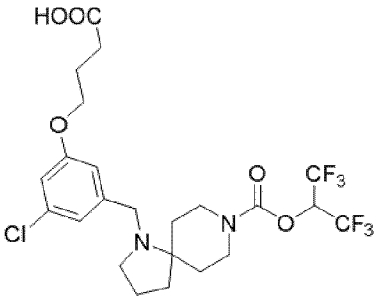
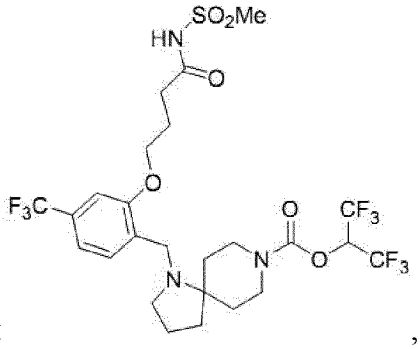
представляет собой 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $-N(R^7)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^7 представляет собой $-SO_2R^8$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где p представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил$-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где t представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где t представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой $-C(O)OR^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой $-C(O)R^{10}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{11} представляет собой C_{1-6}алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-SO_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^3 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой  . Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой


. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A представляет собой 
. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^2 независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}галогеналкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R^2 представляет собой $-CF_3$.

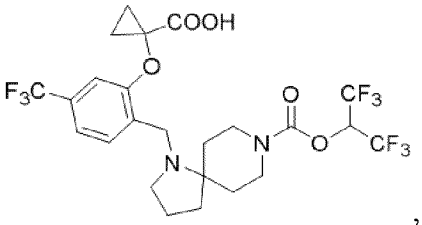
[0006] Согласно другому аспекту предусмотрено соединение, выбранное из:

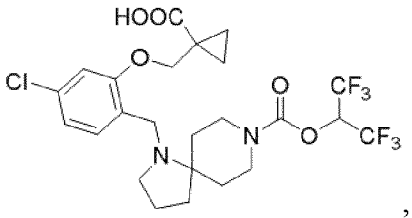

,

,

,

,

,

,

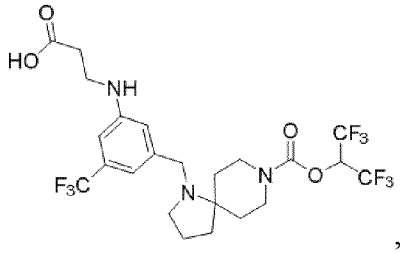

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

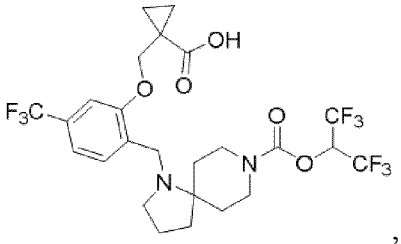
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

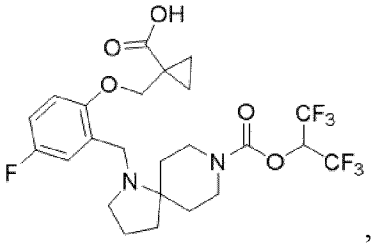
[0007] Согласно другому аспекту предусмотрено соединение, выбранное из:

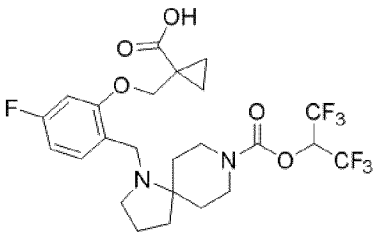


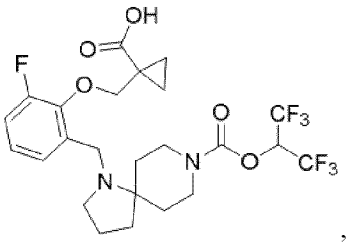
,


,


,


,


,


и


,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0008] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0009] Согласно другому варианту осуществления предусмотрен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой невропатическую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой воспалительную боль.

[0010] Согласно другому варианту осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем заболевание или нарушение представляет собой выбранное из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой эпилепсию/припадочное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет

собой рассеянный склероз. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейромиелит зрительного нерва (NMO). Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой синдрома Туретта. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, связанную с синдромом раздраженного кишечника.

[0011] Согласно другому варианту осуществления предусмотрен способ лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Подробное описание настоящего изобретения

[0012] Настоящее изобретение направлено, по меньшей мере частично, на соединения, способные ингибировать MAGL.

[0013] Как используется в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя множественные объекты ссылки, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает в себя множество таких средств, а ссылка на "клетку" включает в себя ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты. Когда диапазоны используются в настоящем документе для таких физических свойств, как молекулярная масса, или таких химических свойств, как химические формулы, все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты осуществления в них предназначены для включения. Термин "приблизительно" применительно к числу или числовому диапазону означает, что указанное число или числовой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьирует от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержит" или "имеющий", или "включающий в себя") не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например, согласно варианту осуществления любой композиции вещества, композиции, способа или процесса или т.п., описанного в настоящем документе, может "состоять из" или "состоять по существу из" описанных признаков.

Определения

[0014] Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины характеризуются значением, указанным ниже.

[0015] Как используется в настоящем документе, C_1-C_x включает в себя C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. C_1-C_x относится к числу атомов углерода, из которых состоит фрагмент, к которому он относится (за исключением необязательных заместителей).

[0016] "Амино" относится к радикалу $-NH_2$.

[0017] "Циано" относится к радикалу -CN.

[0018] "Нитро" относится к радикалу $-NO_2$.

[0019] "Окса" относится к радикалу -O-.

[0020] "Оксо" относится к радикалу =O.

[0021] "Тиоксо" относится к радикалу =S.

[0022] "Имино" относится к радикалу =N-H.

[0023] "Оксимо" относится к радикалу =N-OH.

[0024] "Алкил" или "алкилен" относится к радикалу с неразветвленный или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1-C_{15} алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1-C_{13} алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (например, C_1-C_6 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1-C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5-C_{15} алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная

группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*н*-пропила), 1-метилэтила (*изо*-пропила), 1-бутила (*н*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (*изо*-бутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила) и 1-пентила (*н*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если специально не указано иное в описании, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: гало, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f представляет собой независимо алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0025] "Алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода -О-алкила формулы, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше.

[0026] "Алкенил" относится к радикальной группе углеводородной цепи с неразветвленный или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы простой связью, например, этенил (т.е., винил), проп-1-енил (например, аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если специально не указано иное в описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)- NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f представляет собой независимо алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0027] "Алкинил" относится к радикальной группе углеводородной цепи с неразветвленный или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов

углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы простой связью, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если специально не указано иное в описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f представляет собой независимо алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0028] "Арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода из кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или мультициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод от шести до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. содержит циклическую делокализованную $(4n + 2)$ π–электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает в себя, без ограничения, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если специально не указано иное в описании, термин "арил" или префикс "ар" (такой как "аралкил") предназначен для включения арильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими гало группами), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b представляет собой независимо прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0029] "Арилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы –О-арил, где арил является таким, как определено выше.

[0030] "Аралкил" относится к радикалу формулы -R^c-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть алкиленовой цепи аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[0031] "Аралкилокси" относится к радикалу связанному через атом кислорода формулы –О-аралкил, где аралкил является таким, как определено выше.

[0032] "Аралкенил" относится к радикалу формулы –R^d-арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

[0033] "Аралкинил" относится к радикалу формулы -R^e-арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи аралкинильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

[0034] "Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкилы являются насыщенными (т.е. содержат только одинарные связи С-С) или частично ненасыщенными (т.е. содержат одну или несколько двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Согласно

определенным вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C_3-C_8 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C_3-C_7 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C_3-C_6 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C_3-C_4 циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенил". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают в себя, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил (например, бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Если специально не указано иное в описании, термин "циклоалкил" подразумевает включение циклоалкильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одним или несколькими галогеновыми группами), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b представляет собой независимо прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и Rc представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0035] "Гало" или "галоген" относится к заместителям, содержащим бром, хлор, фтор или йод.

[0036] "Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше.

[0037] "Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими фторрадикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил,

1-фторметил-2-фторэтил и т.п. Алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

[0038] "Галогеналкокси" относится к алкоксирадикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше.

[0039] "Гетероциклоалкил" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если специально не указано иное в описании, гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает в себя конденсированные, спиро- или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале необязательно окисляются. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероциклоалкильный радикал частично или полностью насыщен. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают в себя, без ограничения, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Если специально не указано иное в описании, подразумевается, что термин "гетероциклоалкил" включает в себя гетероциклоалкильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b представляет собой независимо прямую связь или неразветвленную или

разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой неразветвленный или разветвленный алкилен или алкениленовую цепь.

[0040] "Гетероарил" относится к радикалу, полученному из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в настоящем документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. содержит циклическую делокализованную (4n+2) π–электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислен. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца. Если специально не указано иное в описании, подразумевается, что термин "гетероарил" включает в себя гетероарильные радикалы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b представляет собой независимо прямую связь или неразветвленный или разветвленный алкилен или алкениленовую цепь и R^c представляет собой неразветвленный или разветвленный алкилен или алкениленовую цепь.

[0041] "*N*-гетероарил" относится к определенному выше гетероарильному радикалу, содержащему по меньшей мере один азот, и причем точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится через атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0042] "*C*-гетероарил" относится к определенному выше гетероарильному радикалу, и причем точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы

находится через атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0043] "Гетероарилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы -O-гетероарил, где гетероарил является таким, как определено выше.

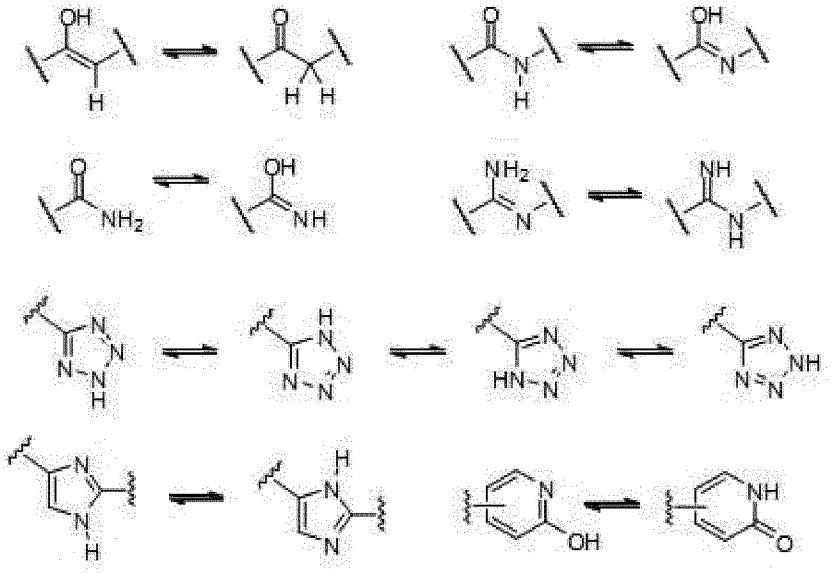
[0044] "Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $–R^c$-гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0045] "Гетероарилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$-гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксирадикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкоксирадикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения содержат одно или несколько асимметричных центров и, таким образом, дают энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы раскрытых в настоящем документе соединений рассматриваются в настоящем изобретении. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат алкеновые двойные связи и, если не указано иное, подразумевается, что это раскрытие включает в себя как *E*, так и Z геометрические изомеры (например, *цис* или *транс*). Аналогично, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы также должны быть включены. Термин "геометрический изомер" относится к *E* или *Z* геометрическим изомерам (например, *цис* или *транс*) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и параизомеры вокруг бензольного кольца.

[0047] "Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Согласно определенным вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения

существуют в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включающих в себя физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают в себя:



[0048] "Необязательно" означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, в которых это не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал является замещенным или нет, и что описание включает в себя как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не содержащие замещения.

[0049] "Фармацевтически приемлемая соль" включает в себя как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Предполагается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем документе пиразольных соединений охватывает любые и все фармацевтически подходящие формы солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями описанных в настоящем документе соединений являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0050] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые

кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиоевые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.д. и включают в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *п*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, иллюстративные соли включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутатираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. (смотрите, например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений получают контактированием форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли.

[0051] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают из добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая в себя встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин,

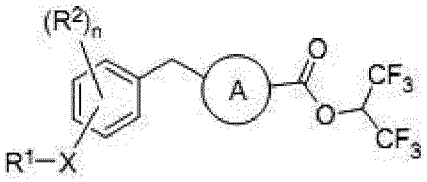
теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Смотрите Berge et al., *выше*.

[0052] Как используется в настоящем документе, "лечение" или "лечить", или "смягчение", или "улучшение" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая в себя, помимо прочего, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" понимается искоренение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет устранения или ослабления одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с лежащим в основе нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе нарушением. Для профилактической пользы композиции вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

Соединения

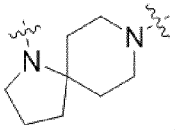
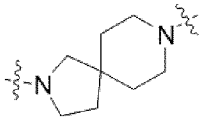
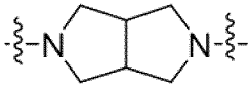
[0053] Описанные в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) являются модуляторами MAGL. Эти соединения и содержащие эти соединения композиции применимы для лечения боли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) применимы для лечения эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера или боли в животе, связанной с синдром раздраженного кишечника.

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I):



Формула (I);

где:

A представляет собой  ,  или  ;

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

R^{12} и R^{13} представляет собой каждый независимо H или C_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), -C_{1-6}алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

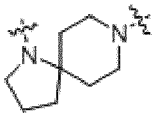
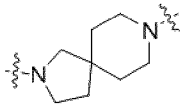
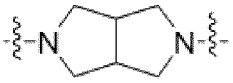
p представляет собой 2, 3 или 4;

q представляет собой 1, 2 или 3 и

t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A

представляет собой  . Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой  . Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где представляет собой  .

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -S-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-SO_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$.

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и

R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)R^{10}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)NHSO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-C(O)OCH_2OC(O)CH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1

представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$,

R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет

собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(R^7)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6 и q представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -N(SO_2Me)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-Y-$(CR^4R^5)_q$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, Y представляет собой -N(SO_2Me)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопропил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-$

циклобутил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-циклопентил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-циклогексил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2R^9. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 2.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-циклобутил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклобутил-C(O)OH.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым

вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -CN.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил

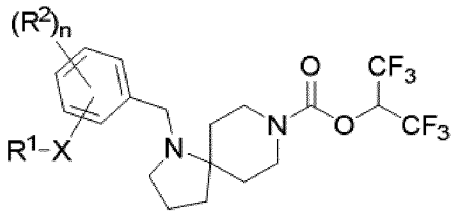
или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, -OCF_3 или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет

собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, $-OCF_3$ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил и $-OR^{17}$.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia):



Формула (Ia);

где:

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-C_{1-6}$алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 2, 3 или 4;

q представляет собой 1, 2 или 3 и

t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -S-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-SO_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -

$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)R^{10}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)NHSO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)O$-$(CR^{12}R^{13})$-$OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)CH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1

представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m

представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет

собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(R^7)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопропил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклобутил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопентил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклогексил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2R^9. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 2.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -

CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2H$, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам

осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2$C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(CH_3)_2$C(O)OCH_3.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2OCH_2$C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2OCH_2$C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH_2CH_2N(H)CH_2C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH$(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2$C(O)OCH_2OC(O)OC$(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH$(CH_3)_2$.

[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-

циклобутил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклобутил-C(O)OH.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2

представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -CN.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OR^{17}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, $-OCF_3$ или -CN. Согласно

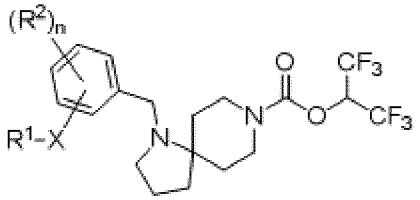
некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, -OCF_3 или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2

представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил и -OR^{17}.

[00107] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa):



Формула (Iaa);

где:

X представляет собой -O- или -N(R^3)-;

R^1 представляет собой -(CR^4R^5)$_m$-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила или C_{1-6}галогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4 и

n представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$.

[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено

соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00110] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым

вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено

соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$.

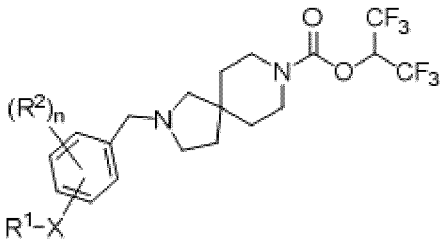
[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым

вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Iaa) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib):



Формула (Ib);

где:

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

R^{12} и R^{13} представляет собой каждый независимо H или C_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, -C_{1-6}алкил(гетероциклоалкила), -C_{1-6}алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 2, 3 или 4;

q представляет собой 1, 2 или 3 и

t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -S-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-SO_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$.

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)R^{10}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)NHSO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)O$-$(CR^{12}R^{13})$-$OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)CH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено

соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00123] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00124] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет

собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00125] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00126] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(R^7)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00127] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00128] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00129] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления

предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00130] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00131] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопропил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклобутил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопентил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклогексил-R^6.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2R^9. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 2.

[00132] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00133] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2H$, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2H$, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00135] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам

осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[00137] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH(CH_3)C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-

R^1 представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$.

[00138] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH(CH_3)_2$.

[00139] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой -O-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой -N(H)-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-циклобутил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклобутил-C(O)OH.

[00140] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4.

[00141] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -CN.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OR^{17}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой

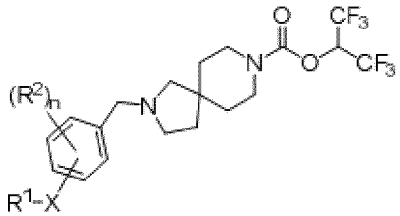
независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, $-OCF_3$ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00143] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OR^{17}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, $-OCF_3$ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00144] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил и -OR^{17}.

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb):



Формула (Ibb);

где:

X представляет собой -O- или -N(R^3)-;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила или C_{1-6}галогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4 и

n представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00146] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$.

[00147] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и

m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00148] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m

представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00150] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00151] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет

собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00152] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[00153] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой -

$OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$.

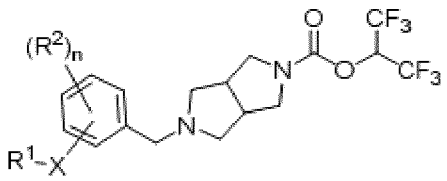
[00154] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2.

[00155] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$.

[00156] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ibb) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00157] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic):



Формула (Ic);

где:

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

R^{12} и R^{13} представляет собой каждый независимо H или C_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-C_{1-6}$алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 2, 3 или 4;

q представляет собой 1, 2 или 3 и

t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00158] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -S-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-SO_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-CH_2-$.

[00159] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -

$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)R^{10}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)NHSO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)O$-$(CR^{12}R^{13})$-$OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)R^{11}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OCH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)OC(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и R^6 представляет собой -$C(O)OCH_2OC(O)CH(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1

представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00160] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00161] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00162] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_m$-R^6, R^6 представляет собой -CO_2R^9, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m

представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00163] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00164] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет

собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(R^7)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и p представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и q представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и

каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00165] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00166] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00167] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00168] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -O-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой -N(H)-, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, Y представляет собой $-N(SO_2Me)-$, p представляет собой 2, q представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00169] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопропил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклобутил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклопентил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t$-циклогексил-R^6. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2R^9. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -CO_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и R^6 представляет собой -$CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6 и t представляет собой 2.

[00170] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00171] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -CO_2H, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой -$(CR^4R^5)_t$-C_{3-6}циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой -

CO_2H, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2H$, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00172] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00173] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 0 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 1 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, t представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00174] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[00175] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$N(H)CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам

осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2$C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(CH_3)_2$C(O)OCH_3.

[00176] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2OCH_2$C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2OCH_2$C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -OCH_2CH_2N(H)CH_2C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH_2CH_2N(SO_2CH_3)CH_2C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH_2CH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)OCH$(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2$C(O)OCH_2OC(O)OC$(CH_3)_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2$C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH$(CH_3)_2$.

[00177] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклопропил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -O-

циклобутил-C(O)OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)-циклобутил-C(O)OH.

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4.

[00179] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2

представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -CN.

[00180] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или $-OR^{17}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, $-OCF_3$ или -CN. Согласно

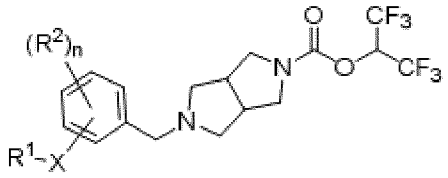
некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00181] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OR^{17}. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, -OH или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси, -OCF_3 или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2

представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкокси или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или -OCF_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 3 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

[00182] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 4 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил и -OR^{17}.

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc):



Формула (Icc);

где:

X представляет собой -O- или -N(R^3)-;

R^1 представляет собой -(CR^4R^5)$_m$-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила или C_{1-6}галогеналкила;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 каждый независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4 и

n представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00184] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(R^3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -N(H)-. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $-N(CH_2CH_3)-$.

[00185] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2R^9$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и R^6 представляет собой $-CO_2CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено

соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и m представляет собой 4. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$ и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00186] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00187] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым

вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2H$, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00188] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

[00189] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 1 и R^4 и R^5 представляют собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 2 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 3 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, R^9 представляет собой C_{1-6}алкил, m представляет собой 4 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

[00190] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH(CH_3)C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2CH_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$.

[00191] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-N(H)CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где $-X-R^1$ представляет собой $-OCH(CH_3)C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено

соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_3. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2CH_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где -X-R^1 представляет собой -N(H)$CH_2CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$.

[00192] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2.

[00193] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -Cl. Согласно некоторым

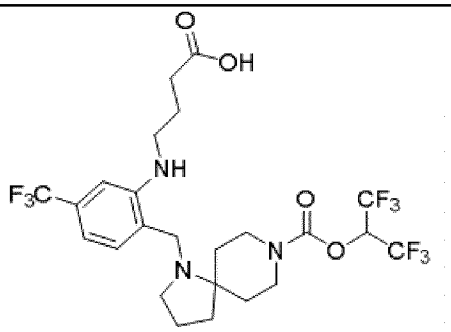
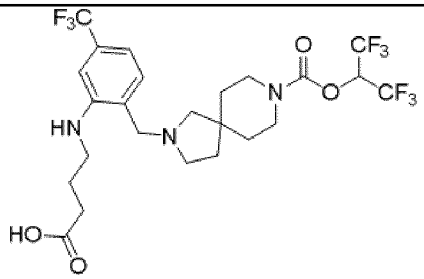
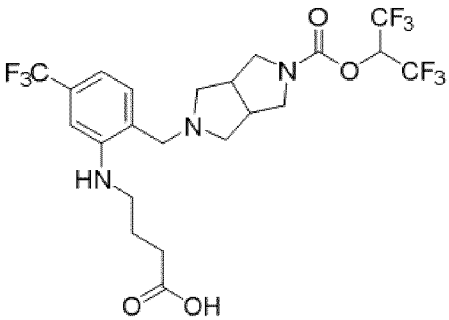
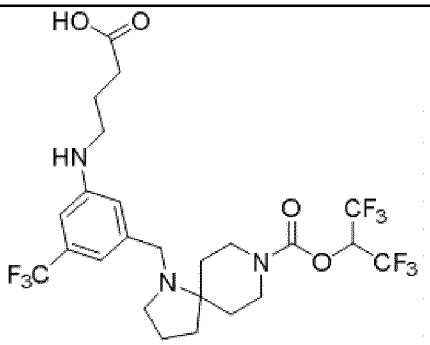
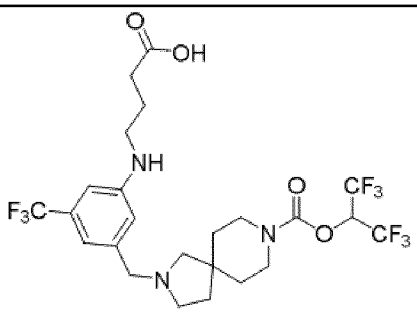
вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой -F. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CF_3$.

[00194] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген или C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение формулы (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где n представляет собой 2 и каждый R^2 представляет собой независимо C_{1-6}галогеналкил.

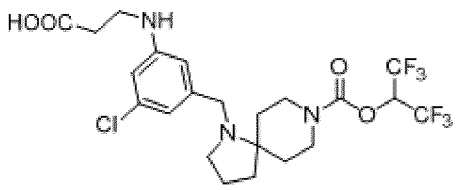
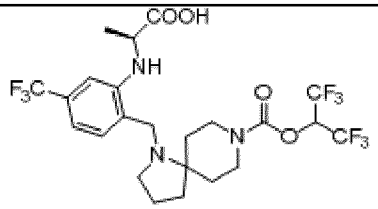
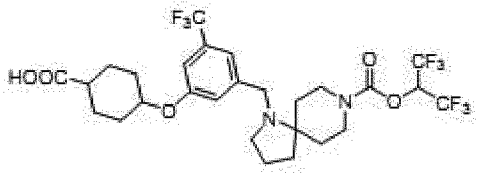
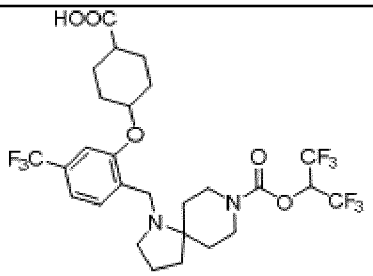
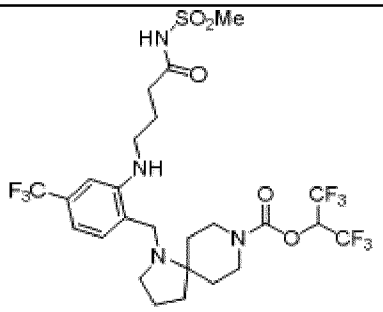
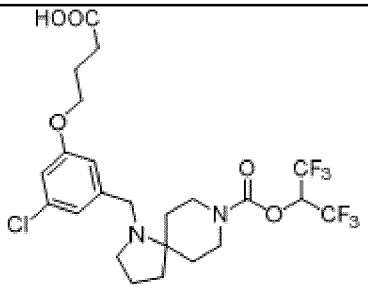
[00195] Дополнительные варианты осуществления, представленные в настоящем документе, включают в себя комбинации одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

[00196] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение характеризуется структурой, представленной в таблице 1.

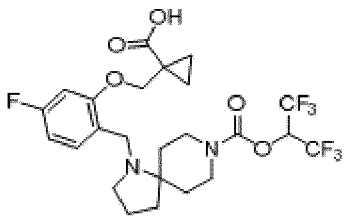
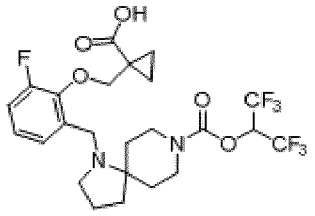
Таблица 1

Пример химического синтеза	Структура	Название
1		4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота
2		4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота
3		4-((2-((5-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)гексагидропиррол[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота
4		4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота
5		4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота

Пример химического синтеза	Структура	Название
6		4-(5-Хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановая кислота
7		2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусная кислота
8		2-(5-Хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)уксусная кислота
9		4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)бутановая кислота
10		(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицин
11		4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)-2,2-диметилбутановая кислота

Пример химического синтеза	Структура	Название
12		3-((3-Хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)амино)пропановая кислота
13		(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланин
14		4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота
15		4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота
16		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-((4-(метилсульфонамид)-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат
17		4-(3-Хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановая кислота

Пример химического синтеза	Структура	Название
18		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил 1-(2-(4-(метилсульфонамид)-4-оксобутокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат
19		1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновая кислота
20		1-((5-Хлоро-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота
21		3-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)пропановая кислота
22		1-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота
23		1-((4-Фтор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота

Пример химического синтеза	Структура	Название
24		1-((5-Фтор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота
25		1-((2-Фтор-6-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота

Получение соединений

[00197] Используемые в реакциях описанные в настоящем документе соединения изготавливают в соответствии с известными способами органического синтеза, исходя из коммерчески доступных химикатов и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химикаты" получают из стандартных коммерческих источников, включая в себя Acros Organics (Geel, Belgium), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая в себя Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и WuXi (Shanghai, China).

[00198] Подходящие справочники и научные труды, которые детализируют синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем документе соединений или предоставляют ссылки на статьи, которые описывают получение, включают в себя, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et

al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992 Дополнительные подходящие справочники и научные труды, которые детализируют синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем документе соединений или предоставляют ссылки на статьи, которые описывают получение, включают в себя, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00199] Конкретные и аналогичные реагенты также идентифицируются с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотеках, а также через базы данных онлайновые (Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия, можно связаться для более подробной информации). Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть изготовлены по индивидуальному заказу предприятиями химического синтеза, где многие стандартные предприятия по поставке химикатов (например, перечисленные выше) предоставляют услуги по индивидуальному синтезу. Ссылка для получения и выбора фармацевтических солей соединений, описанных в настоящем документе, представляет собой P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Дополнительные формы раскрытых в настоящем документе соединений

Изомеры

[00200] Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде геометрических изомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения обладают одной или несколькими двойными связями. Представленные в настоящем документе соединения включают в себя все цис, транс, син, анти, entgegen (E) и zusammen (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные в настоящем документе соединения включают в себя все возможные таутомеры в описанных в настоящем документе формулах. В некоторых ситуациях описанные в настоящем документе соединения обладают одним или несколькими хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в настоящем документе соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления представленных в настоящем документе соединений и способов смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимопревращения, применимы для описанных в настоящем документе применений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реакционная способность и т.д.) и разделяются с использованием этих различий. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяют хиральной хроматографией или, предпочтительно, способами разделения/разрешения, основанными на различиях в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают вместе с разделительным средством любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в их изотопно-меченных формах. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений в качестве фармацевтических композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения включают в себя изотопно-меченные соединения, которые идентичны тем, которые перечислены в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, как правило, встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl, соответственно. Описанные в настоящем документе соединения и фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченные соединения, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, применимы в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Меченные тритием, т.е. ^{3}H и углерод-14, т.е. ^{14}C, изотопы особенно предпочтительны из-за их простоты получения и обнаружения. Кроме того, замена тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^{2}H, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований к дозировке. Согласно некоторым вариантам осуществления изотопно-меченные соединения, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные получают любым подходящим способом.

[00202] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения метят другими способами, предусматривающими, без ограничения, применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00203] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в качестве фармацевтических композиций.

[00204] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения содержат кислотные или основные группы и, следовательно, реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Сольваты

[00205] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в виде сольватов. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в качестве фармацевтических композиций.

[00206] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и, согласно некоторым вариантам осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Только в качестве примера, гидраты описанных в настоящем документе соединений удобно получать перекристаллизацией из смеси водный/органический растворитель, используя органические растворители, включая в себя, без ограничения, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения существуют как в несольватированной, так и в сольватированной форме. Как правило, сольватированные

формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем документе.

Пролекарства

[00207] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения существуют в форме пролекарств. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний путем введения таких пролекарств. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний путем введения таких пролекарств в качестве фармацевтических композиций.

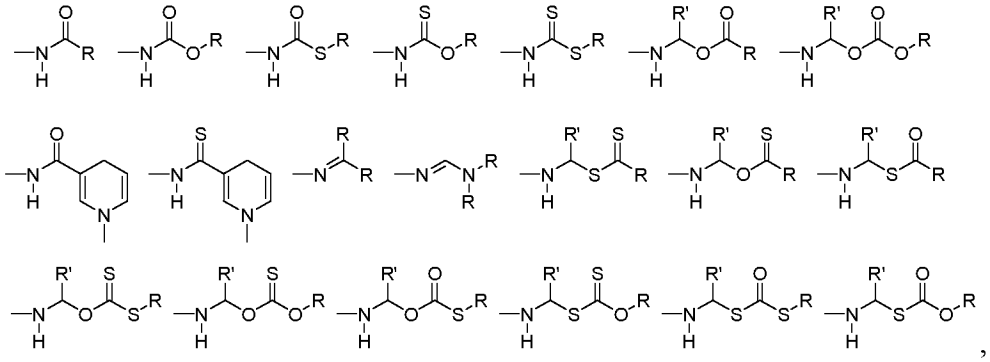
[00208] Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарства включают в себя соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связана через амидную или сложноэфирную связь со свободной амино, гидрокси или карбоксильной группой соединений по настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают в себя, без ограничения, 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают в себя 4-гидроксипролин, гидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Согласно другим вариантам осуществления пролекарства включают в себя соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связан с соединением по настоящему изобретению.

[00209] Фармацевтически приемлемые пролекарства описанных в настоящем документе соединений также включают в себя, без ограничения, сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, фосфатные эфиры, соли металлов и сульфонатные эфиры. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, содержащие свободные амино, амидо, гидрокси или карбоксильные группы, превращаются в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы дериватизируются в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все эти пролекарственные фрагменты включают в себя группы, включающие в себя, без ограничения, функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

[00210] Гидрокси-пролекарства включают в себя сложные эфиры, такие как, без ограничения, ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметиловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные

эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфокислоты, сульфатные эфиры и содержащие дисульфид сложные эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, полусукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилоксикарбонилы, как указано в Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115.

[00211] Пролекарства, производные амина, включают в себя, без ограничения, следующие группы и комбинации групп:



,

а также сульфонамиды и фосфонамиды.

[00212] В определенных случаях сайты на любых участках ароматического кольца чувствительны к различным метаболическим реакциям, поэтому включение соответствующих заместителей в структуры ароматического кольца уменьшает, минимизирует или устраняет этот метаболический путь.

Фармацевтические композиции

[00213] Согласно определенным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) вводят в виде чистого химического вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также обозначаемым в настоящем документе как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science и Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00214] Соответственно, в настоящем документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вместе с одним или несколькими фармацевтически

приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) композиции.

[00215] Согласно одному варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00216] Согласно одному варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00217] Согласно одному варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00218] Согласно одному варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00219] Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, состоящую по существу из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, состоящая по существу из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00220] Согласно определенным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) является по существу чистым, так как оно содержит менее чем приблизительно 5% или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[00221] Эти фармацевтические композиции включают в себя композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения.

[00222] Иллюстративные фармацевтические композиции используются в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает в себя одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент смешивают, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное целевое соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для оказания желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

[00223] Согласно некоторым вариантам осуществления для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальций фосфат или камеди и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, для образования твердой композиции для предварительного приготовления, содержащей гомогенную смесь раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. Когда эти композиции до придания им лекарственной формы называются гомогенными, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композицию легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00224] В твердых дозированных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) композицию по настоящему изобретению смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат и/или любой из следующих: (1) такие наполнители или вспомогательные вещества, как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) такие связующие вещества, как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты,

желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) такие увлажнители, как глицерин; (4) такие разрыхлители, как кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, агар-агар, карбонат кальция, крахмал картофельный или тапиока, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) такие замедляющие растворение средства, как парафин; (6) такие ускорители абсорбции, как четвертичные аммониевые соединения; (7) такие смачивающие средства, как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) такие абсорбенты, как каолин и бентонитовая глина; (9) такие смазывающие вещества, как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль согласно некоторым вариантам осуществления композиции содержат буферные средства. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые композиции аналогичного типа также используются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

[00225] Согласно некоторым вариантам осуществления таблетку изготавливают прессованием или формовкой, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Согласно некоторым вариантам осуществления прессованные таблетки получают с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, гликолята крахмала натрия или сшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Согласно некоторым вариантам осуществления формованные таблетки изготавливают путем формования в подходящей машине смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, производят с линией разлома или готовят с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00226] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к рассматриваемой композиции согласно некоторым вариантам осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие

средства и такие эмульгаторы, как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

[00227] Согласно некоторым вариантам осуществления суспензии, помимо композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00228] Согласно некоторым вариантам осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания рассматриваемой композиции с одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

[00229] Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают в себя порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Согласно некоторым вариантам осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, если требуется.

[00230] Согласно некоторым вариантам осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции субъекта, такие вспомогательные вещества, как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00231] Согласно некоторым вариантам осуществления порошки и аэрозоли содержат, помимо рассматриваемой композиции, такие вспомогательные вещества, как лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления аэрозоли дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00232] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения составляют в виде глазных капель для офтальмологического введения.

[00233] Раскрытые в настоящем документе композиции и соединения альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это достигается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления используется неводная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. Согласно некоторым вариантам осуществления используются ультразвуковые распылители, поскольку они сводят к минимуму воздействие разрушения на средство, что приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Как правило, водный аэрозоль получают путем приготовления водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируют в зависимости от требований к конкретной композиции, но как правило, включают в себя неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плюроники или полиэтиленгликоль), такие безвредные белки, как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбита, олеиновую кислоту, лецитин, такие аминокислоты, как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли, как правило, получают из изотонических растворов.

[00234] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат предусмотренную композицию в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые восстанавливаются в стерильные инъецируемые растворы или дисперсии, просто перед применением, которые согласно некоторым вариантам осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают композицию изотонической по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующими средствами или загустителями.

[00235] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть поддерживается, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем

поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[00236] Также рассматриваются энтеральные фармацевтические составы, включающие в себя раскрытое соединение и энтеросолюбильный материал; и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолюбильные материалы относятся к полимерам, которые по существу нерастворимы в кислой среде желудка и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных значениях pH. Тонкий кишечник представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстым кишечником и включает в себя двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5, а pH дистального отдела подвздошной кишки составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы не растворимы, например, до pH приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолюбильные материалы включают в себя ацетат-фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), поливинилацетат фталат (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионатфталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетилбутират целлюлозы, пропионат ацетат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметилметакрила хлортриметиламмонийэтилакрилата, такие природные смолы, как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и несколько коммерчески доступных энтеросолюбильных систем дисперсии (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных материалов либо известна, либо ее легко определить *in vitro*.

[00237] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc), отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), т.е. стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00238] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим подлежащему лечению (или предотвращению) заболеванию. Подходящая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и серьезность заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Как правило, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенного клинического исхода, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительное отсутствие заболеваний и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы, как правило, определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[00239] Пероральные дозы, как правило, составляют от приблизительно 1,0 до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех или более раз в день.

Способы

[00240] В настоящем документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Предполагаемые способы, например, включают воздействие на указанный фермент описанным в настоящем документе соединением. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, используемое одним или несколькими из указанных выше способов, представляет собой одно из описанных в настоящем документе генерических, субгенерических или специфических соединений, таких как соединение формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или их фармацевтически приемлемая соль или сольват. Способность описанных в настоящем документе соединений модулировать или ингибировать MAGL, оценивают с помощью процедур, известных в настоящей области техники и/или описанных в настоящем документе. Согласно другому аспекту настоящего раскрытия предусмотрены способы лечения заболевания, связанного с экспрессией или активностью MAGL у пациента.

[00241] Также в настоящем документе раскрыты способы лечения и/или предотвращения у нуждающегося в этом пациента такого нарушения, как одно или несколько из острой или хронической боли и невропатии. Раскрытые способы включают

введение фармацевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения.

[00242] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения боли у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом пациенту для лечения указанной боли. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения невропатической боли у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, нуждающемуся в этом пациенту для лечения указанной невропатической боли. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения воспалительной боли у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом пациенту для лечения указанной воспалительной боли. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения сложного регионарного болевого синдрома у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00243] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту

терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения нейромиелита зрительного нерва (NMO) у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00244] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения острой боли, воспалительной боли, онкологической боли, боли, вызванной периферической невропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, спастичности или боли, связанной с рассеянным склерозом, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита или функциональной диспепсии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения острой боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения воспалительной боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества

описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения онкологической боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения боли, вызванной периферической невропатией, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения центральной боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения фибромиалгии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения вазоокклюзивных болезненных кризов при серповидноклеточной анемии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения спастичности или боли, связанной с рассеянным склерозом, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения функциональной боли в груди у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia),

(Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения ревматоидного артрита у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения функциональной диспепсии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00245] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического моторного тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического моторного тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00246] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00247] Согласно другому варианту осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления в глазах (IOP) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00248] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00249] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения зуда у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00250] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00251] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ синергетического усиления активности опиоидного анальгетика у пациента, которого подвергают лечению опиоидным анальгетиком, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ уменьшения острых побочных эффектов, связанных с опиоидным анальгетиком у пациента, которого подвергают лечению опиоидным анальгетиком, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00252] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения дистонии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00253] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения амиотрофического латерального склероза (ALS) или связанных с ALS симптомов у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00254] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения возбуждения при аутизме у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00255] Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения нарушения сна или дисфункции мочевого пузыря, связанного с рассеянным склерозом, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формулы (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00256] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00257] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00258] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ улучшения функционального результата после инсульта у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного

количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00259] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения черепно-мозговой травмы у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00260] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения невралгии тройничного нерва у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения глоссофарингеальной невралгии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00261] Согласно определенным вариантам осуществления раскрытое соединение, используемое одним или несколькими из вышеуказанных способов, представляет собой одно из описанных в настоящем документе генерических, субгенерических или специфических соединений, таких как соединение формул (I), (Ia), (Iaa), (Ib), (Ibb), (Ic) или (Icc).

[00262] Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозировках, которые обеспечат оптимальную фармацевтическую эффективность. Понятно, что доза, необходимая для применения в любом конкретном применении, будет варьировать от пациента к пациенту не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или композиции, но также от путей введения, природы подвергаемого лечению состояния, возраста и состояния пациента, одновременного приема лекарственных средств или специальной диеты, за которыми следит пациент, и других факторов, при этом соответствующая дозировка в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача. Для лечения указанных выше клинических состояний и заболеваний раскрытое в настоящем документе рассматриваемое соединение вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, путем ингаляционного спрея или ректально в составах в виде дозированных лекарственных форм, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные

средства и наполнители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или способы инфузии.

[00263] В настоящем документе также рассматриваются комбинированные терапии, например, для совместного введения раскрытого соединения и дополнительного активного средства, как часть конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает в себя, без ограничения, фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие, возникающее в результате комбинации терапевтических средств. Введение этих терапевтических средств в комбинации, как правило, осуществляется в течение определенного периода времени (как правило, недели, месяцы или годы в зависимости от выбранной комбинации). Комбинированная терапия предназначена для последовательного введения нескольких терапевтических средств, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также для введения этих терапевтических средств или по меньшей мере двух терапевтических средств по существу одновременным образом.

[00264] Практически одновременное введение осуществляется, например, путем введения субъекту единственного состава или композиции (например, таблетки или капсулы с фиксированным соотношением каждого терапевтического средства) или в нескольких отдельных составах (например, капсулах) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического средства осуществляется любым подходящим путем, включая в себя, без ограничения, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямую абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства вводят одним и тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации вводят внутривенной инъекцией, тогда как другие терапевтические средства комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводятся внутривенно.

[00265] Комбинированная терапия также включает введение терапевтических средств, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозной терапией. Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводится в любое подходящее время, пока достигается положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях полезный эффект все еще достигается,

когда немедикаментозное лечение временно прекращается от введения терапевтических средств, возможно, на несколько дней или даже недель.

[00266] Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Понятно, что компоненты присутствуют в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как обычные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

[00267] Например, для предполагаемого лечения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством от боли, таким как опиоид, модулятор каннабиноидного рецептора (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2. ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для лечения боли, которые вводятся совместно, включают в себя морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

[00268] Другие предполагаемые терапевтические средства для совместного введения включают в себя аспирин, напроксен, ибупрофен, сальсалат, дифлунизал, дексибупрофен, фенопрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, целекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

[00269] Следующие примеры приведены только в качестве иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Перечень сокращений

[00270] Как использовано выше и во всем описании настоящего изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как характеризующиеся следующими значениями:

ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BOC или Boc	*трет*-бутилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cy	циклогексил

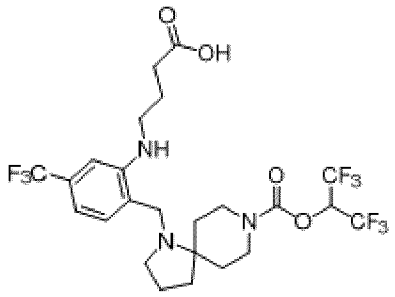
DCE	дихлорэтан ($ClCH_2CH_2Cl$)
DCM	дихлорметан (CH_2Cl_2)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(*N,N*-диметиламин)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	*N,N*-диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
Экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
LAH	литийалюминийгидрид
ЖХ/МС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
Me	метил
MeOH	метанол
МС	масс-спектроскопия
NMM	*N*-метилморфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PMB	*пара*-метоксибензил
rt	комнатная температура
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография

I. Химический синтез

[00271] Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выход не оптимизировали. Время реакции является приблизительным и оно не было оптимизировано. Колоночную хроматографию

и тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры приведены в м.д. (δ), а константы взаимодействия (J) приведены в герцах. Для протонных спектров пик растворителя использовали в качестве контрольного пика.

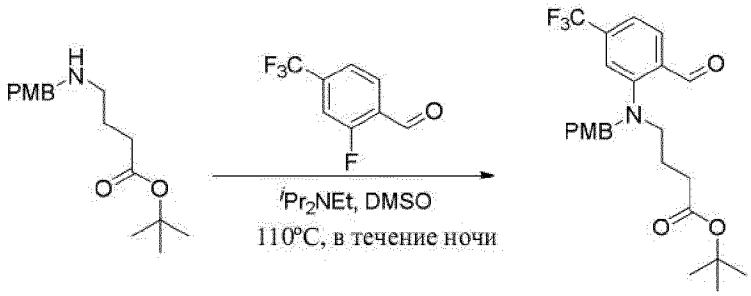
Пример 1: 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота



Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)амино)бутаноата

[00272] В колбу загружали 4-метоксибензальдегид (4,27 г, 31,4 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (30 мл) и *трет*-бутил-4-аминобутаноат (5,00 г, 31,4 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при температуре 70°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли боргидрид натрия (0,718 г, 18,9 ммоль, 0,60 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (2/1), с получением 4,55 г (выход 52%) *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)амино)бутаноата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 280 $[M+H]^+$.

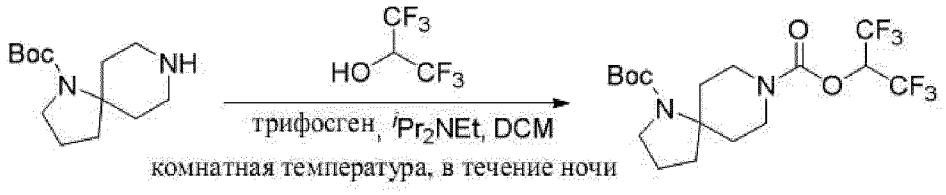
Стадия 2: Получение *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата



[00273] В колбу загружали *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)амино)бутаноат (3,00 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (35 мл), 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (2,07 г, 10,7

ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (4,18 г, 32,3 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 110°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×80 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/12), с получением 2,20 г (выход 45%) *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 452 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 1-(*трет*-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1,8-дакарбоксилат



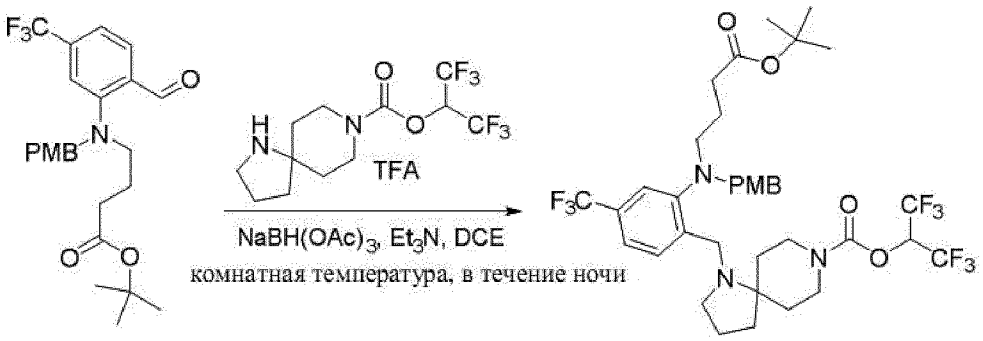
[00274] В колбу загружали трифосген (1,73 г, 5,82 ммоль, 0,70 экв.), DCM (60 мл) и HFIP (2,80 г, 16,7 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. DIPEA (4,28 г, 33,2 ммоль, 4,00 экв.) добавляли при температуре 0°C, и затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-карбоксилат (2,00 г, 8,32 ммоль, 1,00 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали DCM (2×80 мл) а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/5), с получением 2,56 г (выход 71%) 1-(*трет*-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3)-гексафторпропан-2-ил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1,8-дикарбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение соли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат

[00275] В колбу загружали 1-(*трет*-бутил)-8-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1,8-дикарбоксилат (200 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали, получая 250 мг (неочищенного) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-

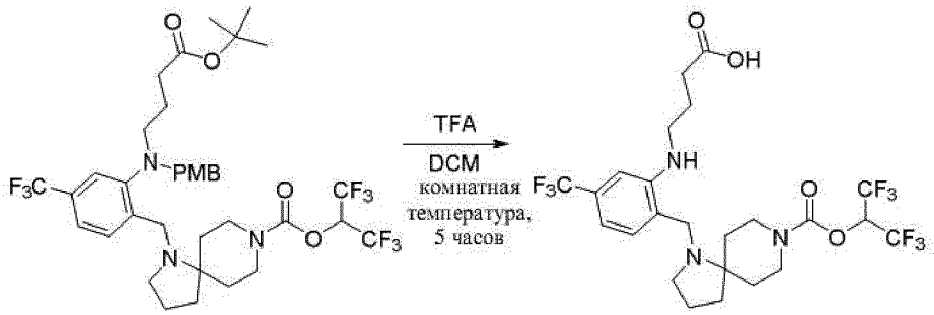
диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата 2,2,2-трифторацетата в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 335 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-((4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутил)(4-метоксибензил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



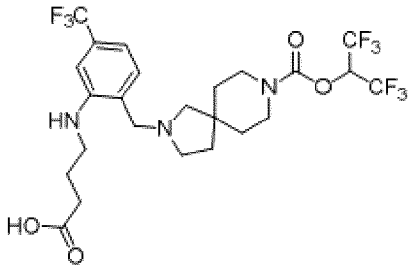
[00276] В колбу загружали соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (154 мг, 0,460 ммоль, 1,20 экв.), DCE (10 мл), TEA (115 мг, 1,14 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)-(4-метоксибензил)амино)бутаноат (171 мг, 0,380 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (243 мг, 1,15 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (97/3), получая 250 мг (выход 86%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-)((4- (*трет*-бутокси)-4-оксобутил)-(4-метоксибензил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 770 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Получение 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты



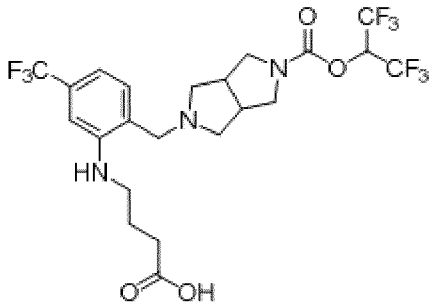
[00277] В колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-((4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутил)(4-метоксибензил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (250 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали 5 ч при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенный продукт (400 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 13,4 мг (7% выход) 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2)ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,08–6,16 (м, 1H), 4,15-4,21 (м, 2H), 3,71-3,79 (м, 2H), 3,01-3,19 (м, 4H), 2,64 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84-1,97 (м, 8H), 1,48-1,57 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 594 $[M+H]^+$.

Пример 2: 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота



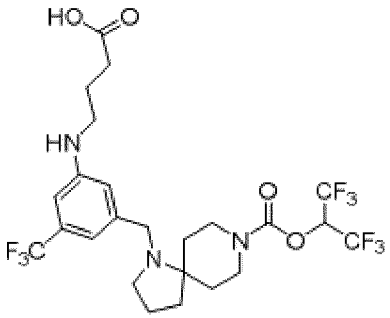
[00278] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с типичной процедурой примера 1 с использованием коммерчески доступного 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида на стадии 2 и *трет*-бутил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-2-карбоксилата на стадии 3, чтобы получить 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановую кислоту в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,24 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,84-6,87 (м, 2H), 6,09-6,18 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,47 - 3,63 (м, 4H), 3,27 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,40 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,95-2,04 (м, 2H), 1,86 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,66-1,67 (м, 4H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 594 $[M+H]^+$.

Пример 3: 4-((2-((5-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)гексагидропиррол[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота

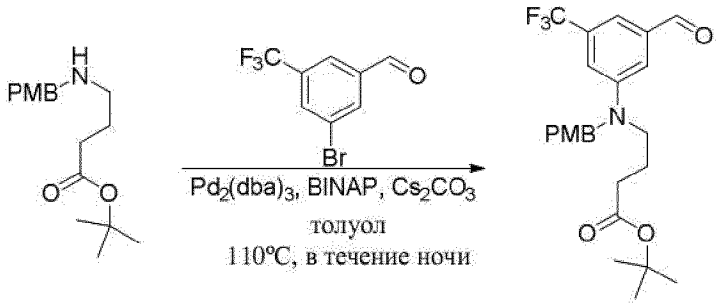


[00279] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с типичной процедурой примера 1 с использованием коммерчески доступного *трет*-бутилгексагидропиррол[3,4-c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата на стадии 3 и соляной кислоты и 1,4-диоксана. на стадии 6, чтобы получить 60,1 мг (выход 32%) 4-((2-((5-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)гексагидропиррол[3,4-*c*]пиррол-2 (1*H*)-ил) метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,15 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,80-6,83 (м, 2H), 6,08-6,16 (м, 1H), 3,66-3,74 (м, 4H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,18 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,98 (уш. с., 2H), 2,65-2,67 (м, 2H), 2,43-2,50 (м, 2H), 2,33 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 566 $[M+H]^+$.

Пример 4: 4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота



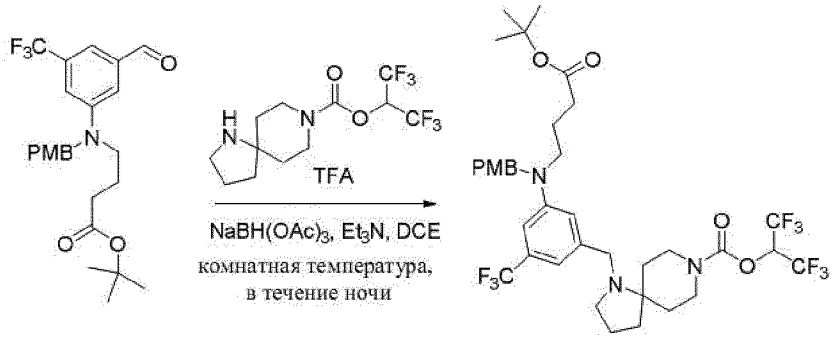
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-((3-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата



[00280] В колбу загружали 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегид (374 мг, 1,48 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил 4-((4-метоксибензил)амино)бутаноат (500 мг, 1,79 ммоль, 1,20 экв.), полученный, как описано в примере 1, стадия 1),

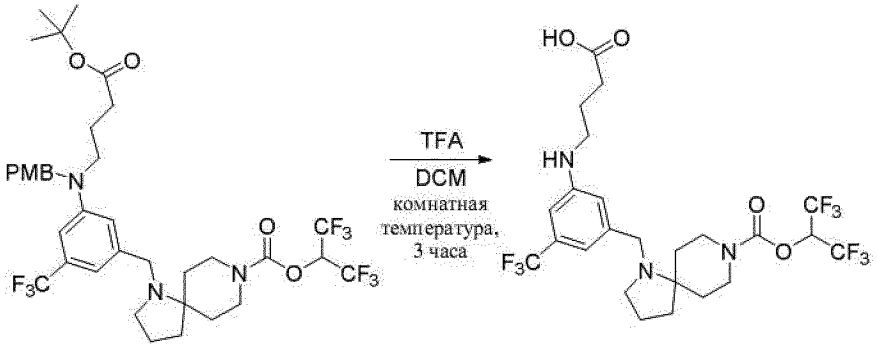
трис(дибензилиденацетон)дипалладий (68,0 мг, 0,070 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (139 мг, 0,220 ммоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (1,46 г, 4,48 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/6), получая 320 мг (выход 48%) *трет*-бутил-4-((3-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 452 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-((4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутил)(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



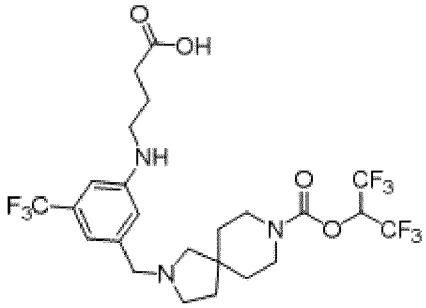
[00281] В колбу загружали *трет*-бутил-4-((3-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноат (300 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), TEA (200 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.) и соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (267 мг, 0,800 ммоль, 1,20 экв., полученную, как описано в примере 1, стадии 3-4). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (420 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл) а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/6), получая 320 мг (выход 63%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3)-((4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутил)(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 770 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты



[00282] В колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-((4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутил)(4-метоксибензил)амино)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (320 мг, 0,420 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 23,8 мг (выход 10%) 4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил))окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 6,84 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,12-6,18 (м, 1H), 4,22 (уш. с., 2H), 3,78 (с, 2H), 3,06-3,12 (м, 4H), 2,93 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,35 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,00-2,05 (м, 2H), 1,84-1,93 (м, 6H), 1,64 1,68 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 594 $[M+H]^+$.

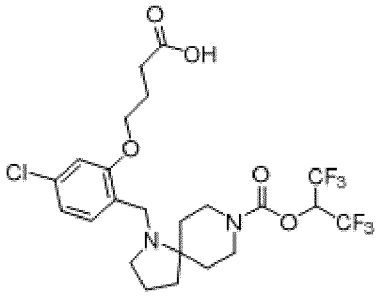
Пример 5: 4-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота



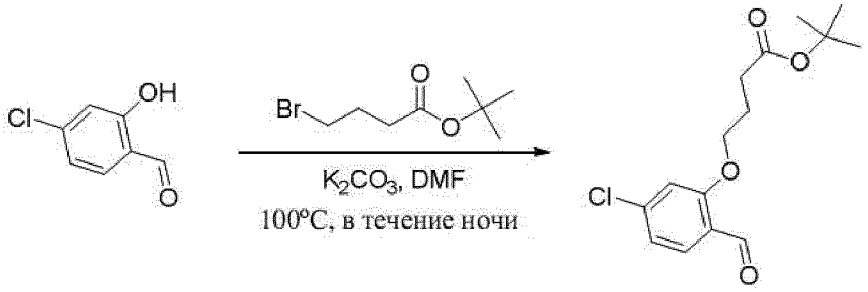
[00283] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 4, используя 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (полученный как описано в примере 1, стадии 3-4 с использованием коммерчески доступного *трет*-бутил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата) на стадии 2, чтобы получить 4-((3-((8-(((1,1)1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановую кислоту в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 6,83-6,90 (м, 3H), 6,08-6,16 (м, 1H), 4,00 (уш. с., 2H), 3,43-

3,63 (м, 4H), 3,12-3,20 (м, 4H), 2,96 (уш. с., 2H), 2,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,84-1,94 (м, 4H), 1,66-1,68 (м, 4H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 594 $[M+H]^+$.

Пример 6: 4-(5-Хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановая кислота



Стадия 1: Получение *трет*-бутил 4-(5-хлоро-2-формилфенокси)бутаноата

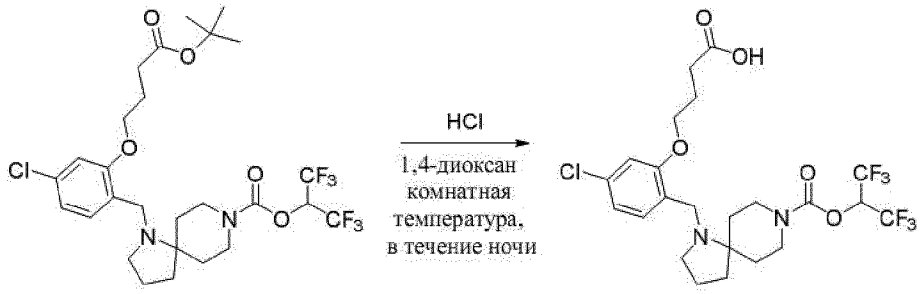


[00284] В колбу загружали 4-хлор-2-гидроксибензальдегид (250 мг, 1,60 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), *трет*-бутил-4-бромбутаноат (710 мг, 3,20 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат калия (662 мг, 4,80 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/8), получая 400 мг (выход 84%) *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-формилфенокси)бутаноата в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,4 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00-7,04 (м, 2H), 4,14 (т, J = 6,0 Гц, 2H) 2,46-2,48 (м, 2H), 2,15-2,20 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2: Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-хлоробензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

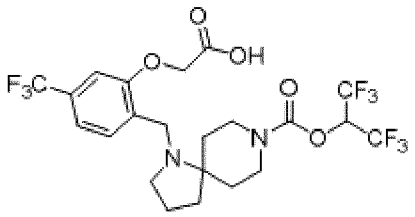
[00285] В колбу загружали соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (224 мг, 0,670 ммоль, 1,00 экв.), полученную, как описано в примере 1, стадии 3-4), DCE (10 мл), TEA (203 мг, 2,01 ммоль, 3,00 экв.), *трет*-бутил-4-(5-хлор-2-)формилфенокси)бутаноат (200 мг, 0,670 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (426 мг, 2,01 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (95/5), получая 350 мг (выход 85%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-)(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-хлорбензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 617 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 4-(5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановой кислоты

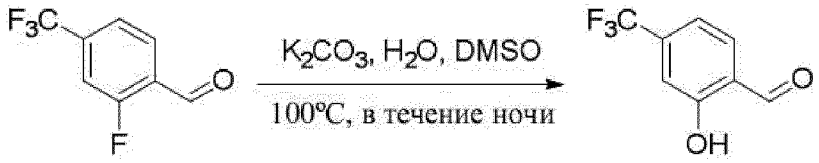


[00286] В колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-хлорбензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (300 мг, 0,490 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и соляную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 123,0 мг (выход 45%) 4-(5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-)гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95-6,98 (м, 1H), 6,12-6,21 (м, 1H), 4,21 - 4,29 (м, 2H), 4,12 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,05-3,22 (м, 4H), 2,38 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,01-2,21 (м, 8H), 1,79-1,89 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 561 $[M+H]^+$.

Пример 7: 2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусная кислота

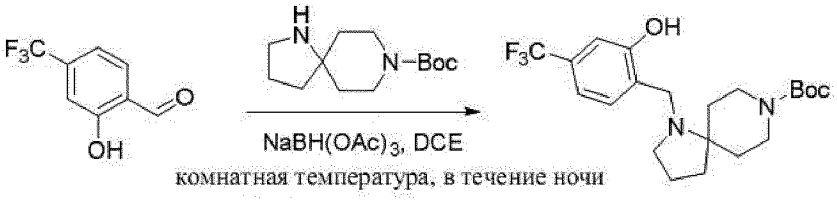


Стадия 1: Получение 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегида



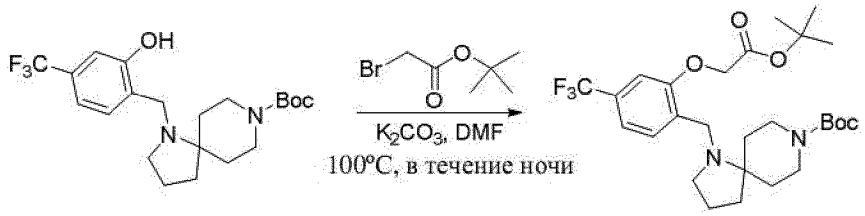
[00287] В колбу загружали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 5,21 ммоль, 1,00 экв.), воду (2 мл), DMSO (10 мл) и карбонат калия (2,16 г, 15,6 ммоль 3,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×80 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/19), получая 500 мг (выход 51%) 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегида в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-1-(2-гидрокси-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00288] В колбу загружали 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегид (150 мг, 0,790 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (227 мг, 0,940 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (502 мг, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (97/3), получая 180 мг (выход 55%) *трет*-бутил-1-(2-гидрокси-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-1-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

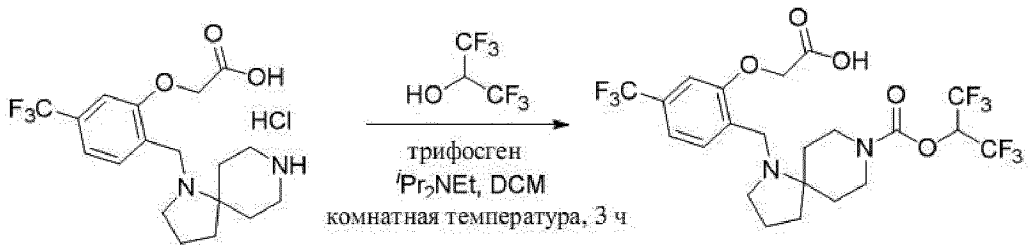


[00289] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-гидрокси-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (180 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), *трет*-бутил-2-бромацетат (90,0 мг, 0,460 ммоль, 1,10 экв.) и карбонат калия (174 мг, 1,26 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (96/4), получая 160 мг (выход 70%) *трет*-бутил-1-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 529 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида 2-(2-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоты

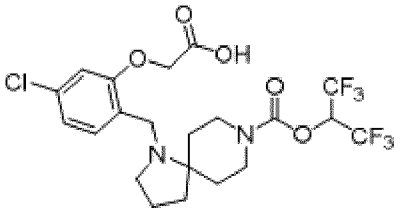
[00290] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (160 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали, получая 170 мг (неочищенного) гидрохлорида 2-(2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоты в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 373 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Получение 2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоты



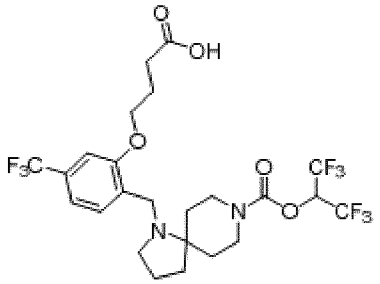
[00291] В колбу загружали трифосген (45,0 мг, 0,152 ммоль, 0,50 экв.), DCM (10 мл) и HFIP (77,0 мг, 0,456 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. DIPEA (117 мг, 0,910 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли гидрохлорид 2-(2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоты (113 мг, 0,304 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт (130 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 44,6 мг (выход 33%) 2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-)ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,14-6,25 (м, 1H) 4,99 (с, 1H), 4,80 (уш. с., 3H), 4,26-4,34 (м, 2H), 3,07-3,27 (м, 4H), 2,10 (уш. с., 6H), 1,89-1,93 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 567 $[M+H]^+$.

Пример 8: 2-(5-Хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)уксусная кислота

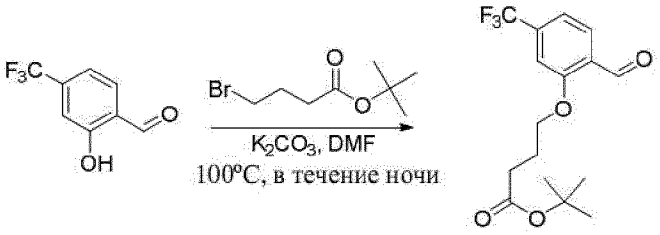


[00292] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 7, используя 4-хлор-2-гидроксибензальдегид на стадии 2, чтобы получить 2-(5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)фенокси)уксусную кислоту в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06-7,09 (м, 1H), 6,13-6,21 (м, 1H), 4,65-4,77 (м, 4H), 4,25-4,33 (м, 2H), 3,15-3,30 (м, 4H), 2,11-2,51 (м, 6H), 1,88-1,92 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 533 $[M+H]^+$.

Пример 9: 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)бутановая кислота

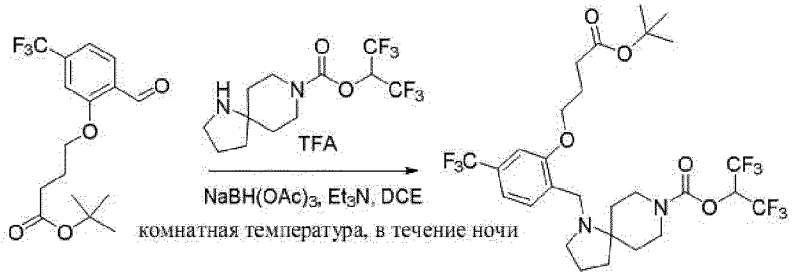


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)бутаноата



[00293] В колбу загружали 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегид (110 мг, 0,580 ммоль, 1,00 экв., полученный, как описано в примере 7, стадия 1), DMF (10 мл), *трет*-бутил-4-бромбутаноат (258 мг, 1,16 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат калия (240 мг, 1,74 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/9), получая 120 мг (выход 62%) *трет*-бутил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)бутаноата в виде масла желтого цвета.

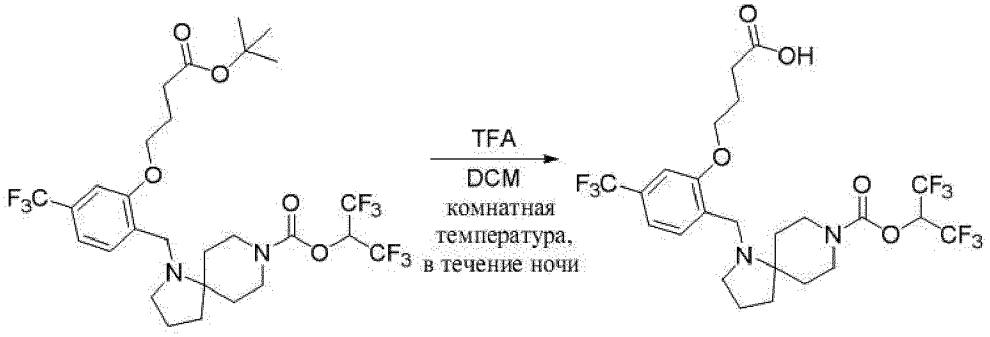
Стадия 2: Получение 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00294] В колбу загружали *трет*-бутил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)бутаноат (200 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), TEA (182 мг, 1,80 ммоль, 3,00 экв.) и соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (201 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв., приготовленной, как описано в примере 1, стадии 3–4). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (382 мг, 1,80 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной

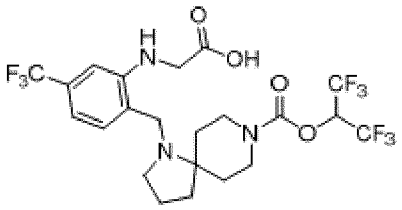
температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (3/17), с получением 250 мг (выход 64%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 651 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Получение 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)бутановой кислоты

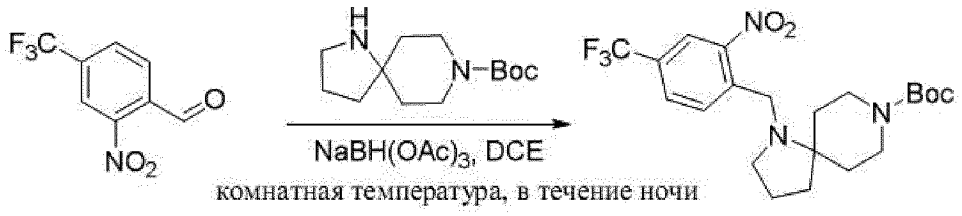


[00295] В колбу загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (250 мг, 0,380 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 93,6 мг (выход 41%) 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-)ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) 7,53-7,56 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 6,09-6,22 (м, 1H), 4,11-4,34 (м, 4H), 4,02 (уш. с. , 2H), 3,04-3,31 (м, 4H), 2,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,12-2,18 (м, 4H), 1,92-2,10 (м, 4H), 1,75-1,87 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 595 $[M+H]^+$.

Пример 10: (2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицин

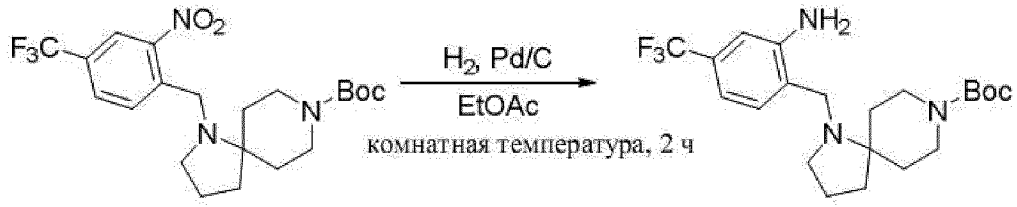


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



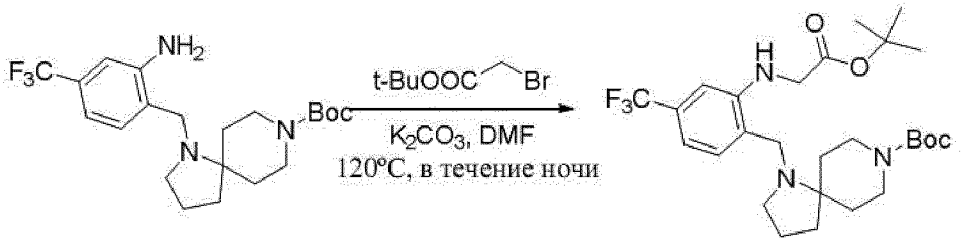
[00296] В колбу загружали 2-нитро-4-(трифторметил)бензальдегид (500 мг, 2,28 ммоль, 1,00 экв.), DCE (15 мл) и *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (547 мг, 2,28 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1450 мг, 6,84 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (97/3), получая 400 мг (выход 40%) *трет*-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 444 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



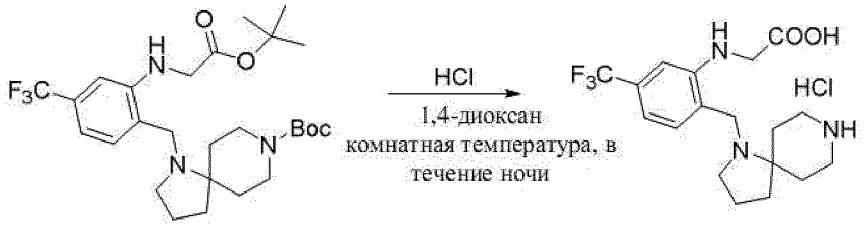
[00297] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,900 ммоль, 1,00 экв.), EtOAc (10 мл) и 10% палладий на угле (200 мг). Водород вводили в реакционную смесь и оставляли перемешиваться в течение 2 часов при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая 300 мг (выход 80%) *трет*-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 414 [M+H]+.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил-1-(2-((2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



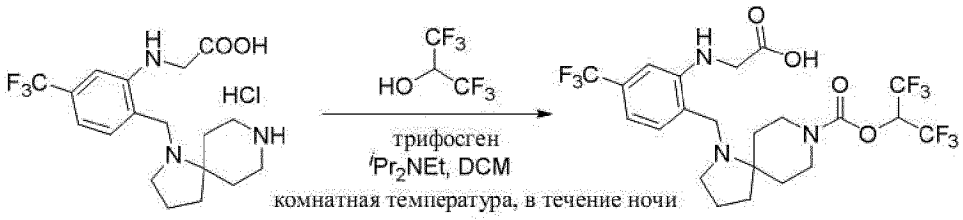
[00298] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-амино-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (150 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), карбонат калия (150 мг, 1,09 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил 2-бромацетат (77,0 мг, 0,390 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (98/2), получая 100 мг (выход 52%) *трет*-бутил-1-(2-((2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 528 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение гидрохлорида (2-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицина



[00299] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-((2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (100 мг, 0,234 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и соляную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали, чтобы получить 150 мг (неочищенного) гидрохлорида (2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицина в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 372 $[M+H]^+$.

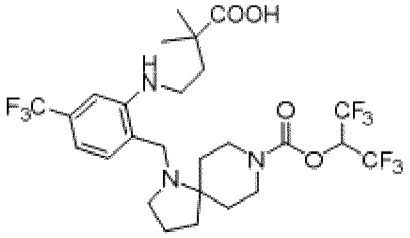
Стадия 5: Получение (2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицина



[00300] В колбу загружали трифосген (45,0 мг, 0,150 ммоль, 0,70 экв.), DCM (10 мл) и HFIP (73,0 мг, 0,430 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. DIPEA (84,0 мг, 0,650 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при температуре 0°C и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид (2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-

ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицина (80,0 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 21,9 мг (выход 18%) (2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси) карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицин в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,30 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (уш. с., 1H), 6,09-6,19 (м, 1H) 4,20-2,28 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,04-3,23 (м, 2H), 2,87-2,90 (м, 2H), 2,09-2,12 (м, 2H), 1,92-2,03 (м, 4H), 1,78-1,82 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

Пример 11: 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)-2,2-диметилбутановая кислота

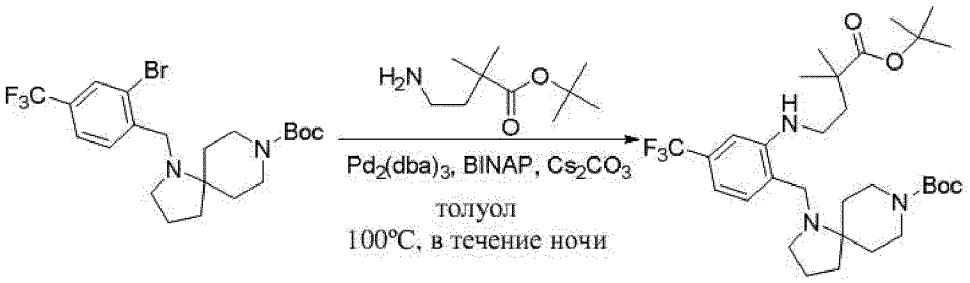


Стадия 1: Получение *трет*-бутил-1-(2-бромо-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

[00301] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 экв.), DCE (30 мл) и *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (2,28 г, 9,48 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (5,04 г, 23,7 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×80 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (97/3), чтобы получить (выход 58%) *трет*-бутил-1-(2-бром-4-

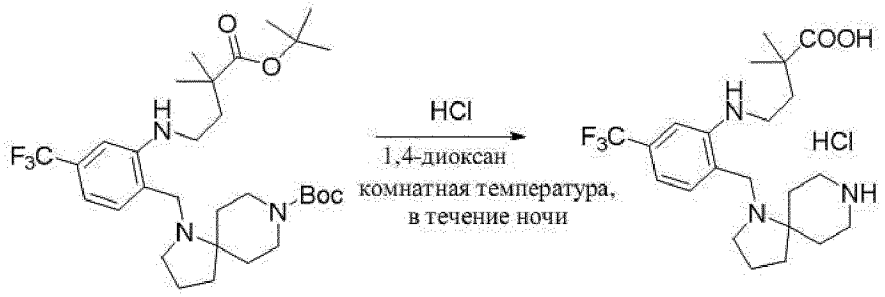
(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 477 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-1-(2-((4-(*трет*-бутокси)-3,3-диметил-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00302] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали *трет*-бутил 1-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,840 ммоль, 1,00 экв.), толуол (10 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (115 мг, 0,130 ммоль, 0,15 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (235 мг, 0,390 ммоль, 0,45 экв.), карбонат цезия (822 мг, 2,52 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-амино-2,2-диметилбутаноат (189 мг, 1,01 ммоль, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×50 мл) а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гексан (1/5), получая 300 мг (выход 61%) *трет*-бутил-1-(2-((4-(*трет*-бутокси)-3,3-диметил-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 584 $[M+H]^+$.

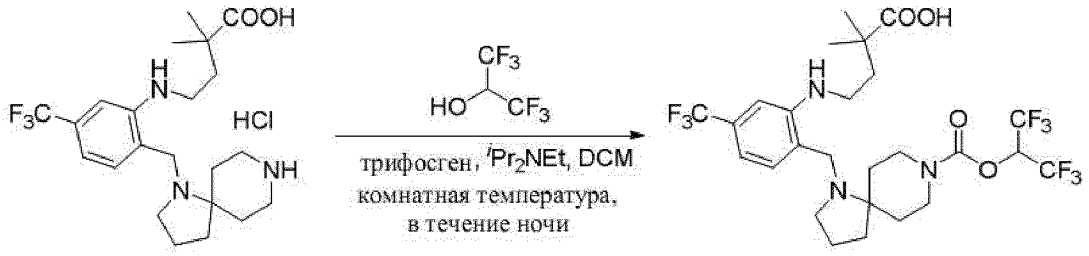
Стадия 3: Получение гидрохлорида 4-((2-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)-2,2-диметилбутановой кислоты



[00303] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали *трет*-бутил-1-(2-((4-(*трет*-бутокси)-3,3-диметил-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (300 мг, 0,510 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в

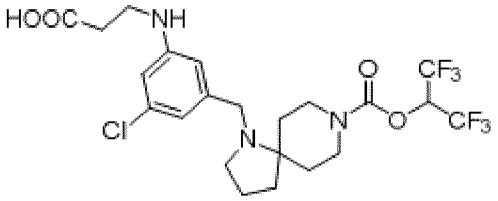
течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, получая 400 мг (неочищенного) гидрохлорида 4-[(2-[1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-илметил]-5-(трифторметил)фенил)амино]-2,2-диметилбутановой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z):* 428 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Получение 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)-2,2-диметилбутановой кислоты



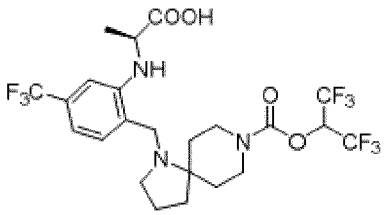
[00304] В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали трифосген (97,0 мг, 0,330 ммоль, 0,70 экв.), DCM (10 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (157 мг, 0,930 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. N,N-диизопропилэтиламин (181 мг, 1,40 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при температуре 0°C и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли гидрохлорид 4-[(2-[1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-илметил]-5-(трифторметил)фенил)амино]-2,2-диметилбутановой кислоты (200 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 51,7 мг (выход 18%) 4-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2))ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)-2,2-диметилбутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77-6,82 (м, 2H), 6,08-6,16 (м, 1H), 4,17 (уш. с., 2H), 3,73 (с, 2H), 3,00-3,16 (м, 4H), 2,63 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,76-1,97 (м, 8H), 1,51-1,55 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 622 $[M+H]^+$.

Пример 12: 3-((3-Хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)амино)пропановая кислота

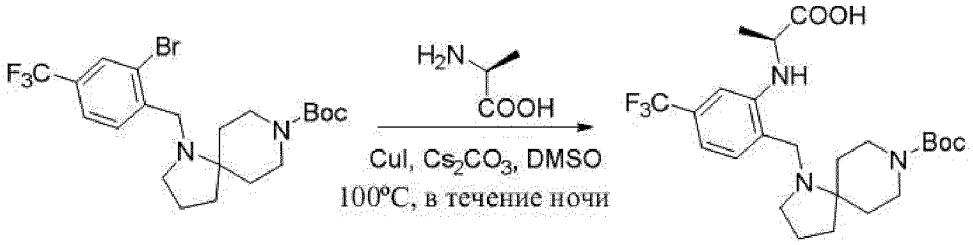


[00305] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 11, используя 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид на стадии 1 и *трет*-бутил-4-амино-2,2-диметилбутаноат на стадии 2, чтобы получить 3-((3-хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)фенил)амино)пропановую кислоту в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) 6,87 (уш. с., 2H), 6,79 (уш. с., 1H), 6,08-6,21 (м, 1H), 4,20-4,22 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,40 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,02-3,19 (м, 2H), 2,94-2,98 (м, 2H), 2,52 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,88-2,06 (м, 6H), 1,56-1,72 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 546 $[M+H]^+$.

Пример 13: (2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланин



Стадия 1: Синтез (2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина



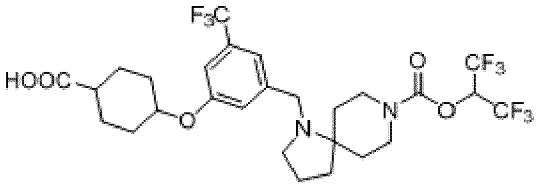
[00306] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали *трет*-бутил 1-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (пример 11, стадия 1, 300 мг, 0,630 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (10 мл), (2S)-2-аминопропановую кислоту (168 мг, 1,89 ммоль, 3,00 экв.), карбонат цезия (821 мг, 2,52 ммоль, 4,00 экв.) и йодид меди (I) (48,0 мг, 0,250 ммоль, 0,40 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (1 мл). Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (4/1), получая 200 мг (выход 66%) (2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, m/z): 486 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение (2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина

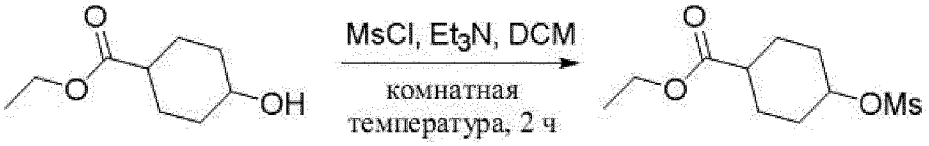
[00307] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 11, стадии 3-4, с использованием (2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина на стадии 3 с

получением (2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,32 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,96-7,30 (м, 2H), 6,12-6,21 (м, 1H), 4,37-4,46 (м, 1H), 4,22-4,25 (м, 2H), 4,09-4,16 (м, 1H), 3,80-3,84 (м, 1H), 3,04-3,30 (м, 2H), 2,90-2,93 (м, 2H), 2,08-2,23 (м, 2H), 1,76-2,03 (м, 6H), 1,48 (д, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 580 $[M+H]^+$.

Пример 14: 4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота

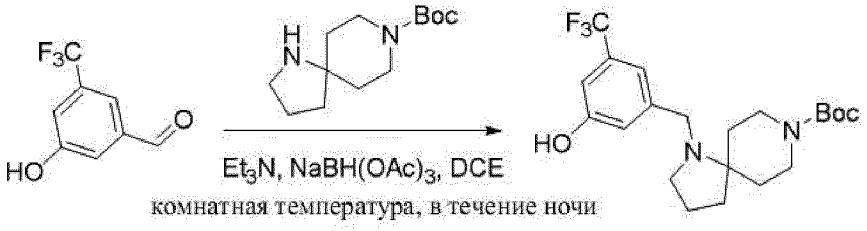


Стадия 1: Синтез этил 4-((метилсульфонил)окси)циклогексан-1-карбоксилат



[00308] В круглодонную колбу объемом 40 мл загружали этил 4-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (200 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.), TEA (351 мг, 3,47 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Метансульфонилхлорид (158 мг, 1,38 ммоль, 1,20 экв.) добавляли по каплям при температуре 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3×10 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 280 мг (выход 96%) этил 4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

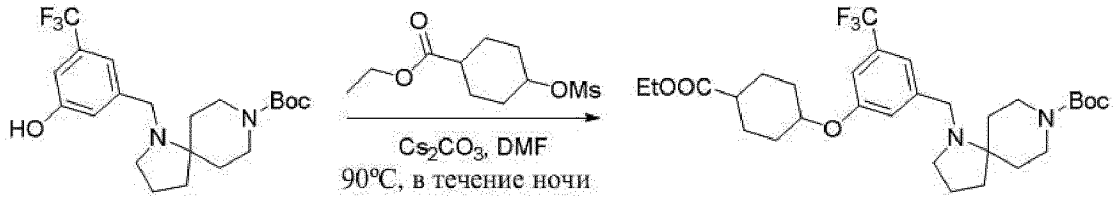
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-1-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00309] В круглодонную колбу объемом 40 мл загружали 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензальдегид (300 мг, 1,58 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (379 мг, 1,58 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (479 мг, 4,73

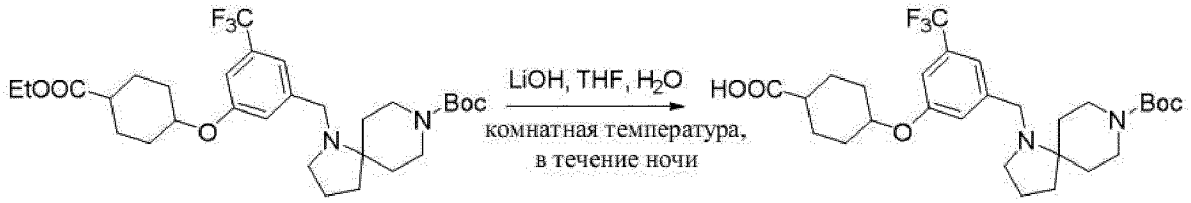
ммоль, 3,00 экв.) в DCE (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,00 г, 4,72 ммоль, 3,00 экв.), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (3×10 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (10/1), получая 520 мг (выход 80%) *трет*-бутил-1-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-1-(3-((4-(этоксикарбонил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



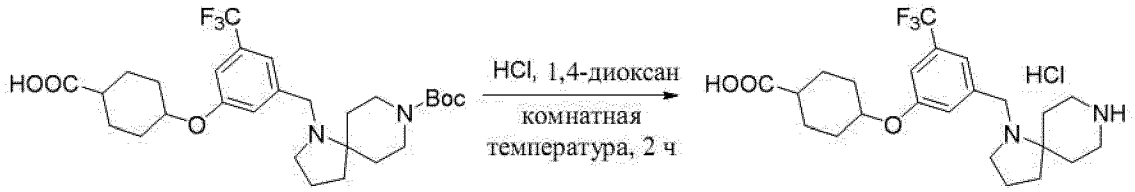
[00310] В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали *трет*-бутил-1-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (380 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), этил 4-(метансульфонилокси)циклогексан-1-карбоксилат (344 мг, 1,37 ммоль, 1,50 экв.), карбонат цезия (898 мг, 2,76 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 90°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя EtOAc/петролейный эфир (1/4), получая 180 мг (выход 35%) *трет*-бутил-1-(3-((4-(этоксикарбонил)циклогексил)окси)-5)-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 569 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 4-(3-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



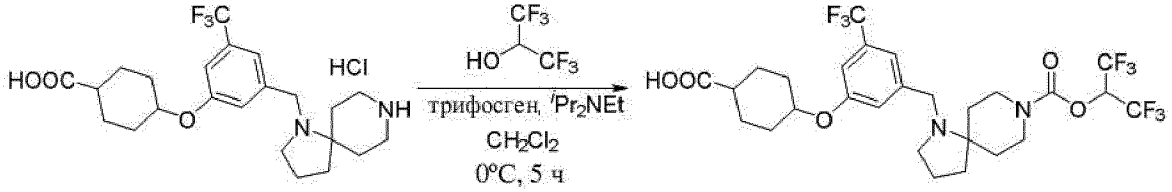
[00311] В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали *трет*-бутил-1-(3-((4-(этоксикарбонил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (180 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (76,0 мг, 3,17 ммоль, 10,0 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и воду (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Значение pH раствора доводили до 6 соляной кислотой (1M). Полученный раствор экстрагировали DCM (3×10 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 170 мг (выход 99%) 4-(3-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 541 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез гидрохлорида 4-(3-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



[00312] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали 4-(3-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (170 мг, 0,310 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и соляную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, получая 180 мг (неочищенного) 4-(3-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-гидрохлорид(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 441 [M+H]+.

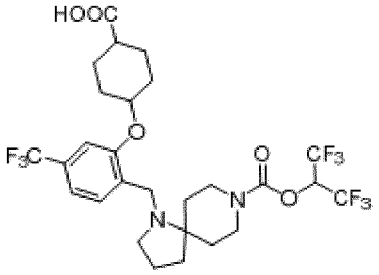
Стадия 6: Синтез 4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



[00313] В круглодонную колбу объемом 40 мл загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (79,0 мг, 0,470 ммоль, 1,50 экв.) и трифосген (47,2 мг, 0,160 ммоль). 0,50 экв.) в DCM (5 мл) в атмосфере азота. N,N-диизопропилэтиламин (121 мг, 0,940

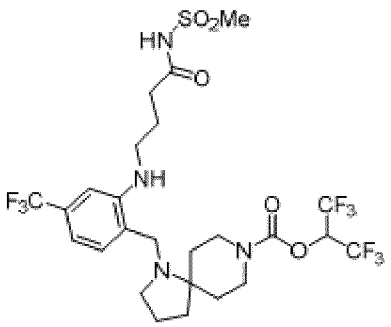
ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям при температуре 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре 0°C до добавления гидрохлорида 4-(3-[1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-илметил]-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты (138 мг (0,310 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при температуре 0°C и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (3×10 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 12,1 мг (выход 6%) 4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-)ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,06-7,54 (м, 3H), 6,15-6,19 (м, 1H), 4,31-4,89 (м, 1H), 4,20-4,23 (м, 2H), 3,34-3,82 (м, 2H), 3,07-3,32 (м, 2H), 2,95 (уш. с., 1H), 2,72-2,76 (м, 1H), 2,20-2,23 (м, 1H), 2,07-2,10 (м, 1H), 1,73-2,00 (м, 11H), 1,52-1,68 (м, 4H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 635 $[M+H]^+$.

Пример 15: 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновая кислота



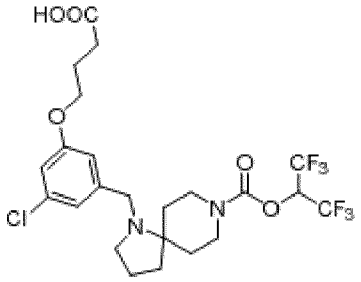
[00314] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 14, используя 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегид на стадии 2, с получением 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,19-7,22 (м, 2H), 7,02-7,08 (м, 1H), 6,13-6,17 (м, 1H), 4,89 (уш. с., 0,2H), 4,35-4,39 (м, 0,8H), 4,15-4,26 (м, 2H), 3,74-3,75 (м, 2H), 3,07-3,18 (м, 2H), 2,77-2,80 (м, 2H), 2,20-2,35 (м, 1H) 2,07-2,19 (м, 3H), 1,76-1,99 (м, 8H), 1,51-1,66 (м, 5H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 635 $[M+H]^+$.

Пример 16: 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-((4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

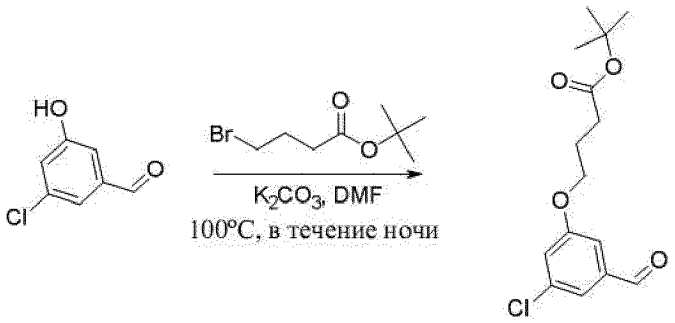


[00315] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с типичной процедурой примера 11 с использованием *трет*-бутил-4-аминобутаноата на стадии 2 с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-((4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутил)амино)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,08-6,18 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 3,72-3,83 (м, 2H), 3,01-3,24 (м, 7H), 2,64 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,91-1,99 (м, 5H), 1,75-1,90 (м, 3H), 154-1,56 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 671 $[M+H]^+$.

Пример 17: 4-(3-Хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановая кислота



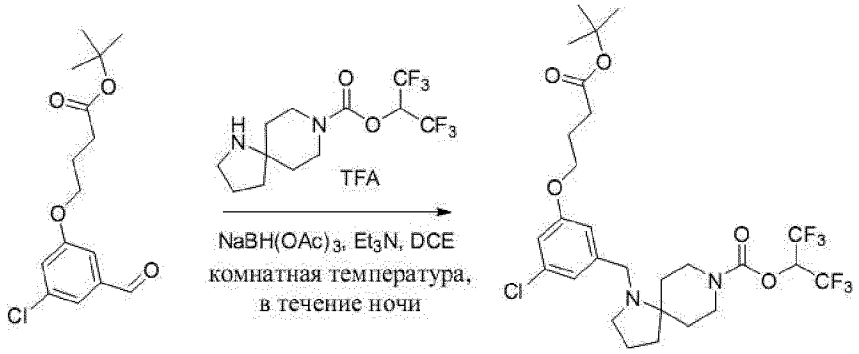
Стадия 1: Синтез *трет*-бутил 4-(3-хлор-5-формилфенокси)бутаноата



[00316] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали 3-хлор-5-гидроксибензальдегид (1,00 г, 6,39 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл), карбонат калия (2,65 г, 19,2 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-бромбутаноат (2,84 г, 12,7 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 100°C и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным

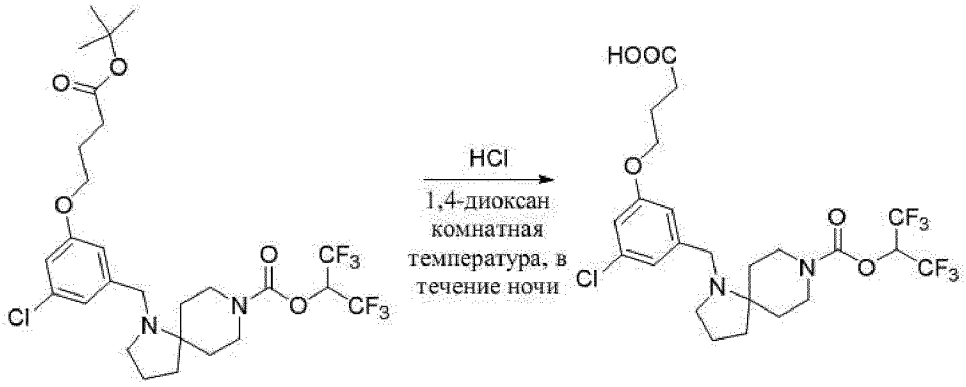
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (98/2), получая 1,10 г (58%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-формилфенокси)бутаноата в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-5-хлоробензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



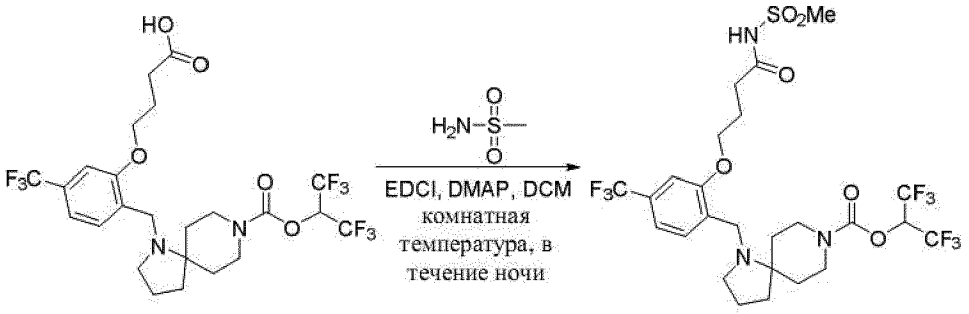
[00317] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-формилфенокси)бутаноат (150 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), TEA (153 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.) и соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (пример 1, стадия 4; 168 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (320 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью DCM/MeOH (98/2), получая 240 мг (выход 77%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-5-хлорбензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 617 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез 4-(3-хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановой кислоты



[00318] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутокси)-5-хлорбензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (240 мг, 0,390 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и соляную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном растворе $NaHCO_3$ (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 44,7 мг (выход 20%) 4-(3-хлор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-)гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 6,95 (с, 1H), 6,84-6,87 (м, 2H), 6,09-6,17 (м, 1H), 4,17-4,19 (м, 2H), 4,01 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,05-3,12 (м, 2H), 2,81 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,94-2,11 (м, 4H), 1,71-1,90 (м, 4H), 1,59-1,61 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 561 $[M+H]^+$.

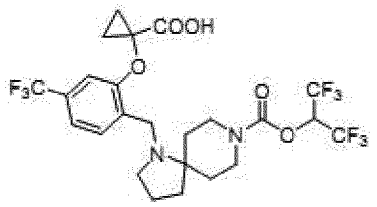
Пример 18: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(метилсульфонамидо)-4-оксобутокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



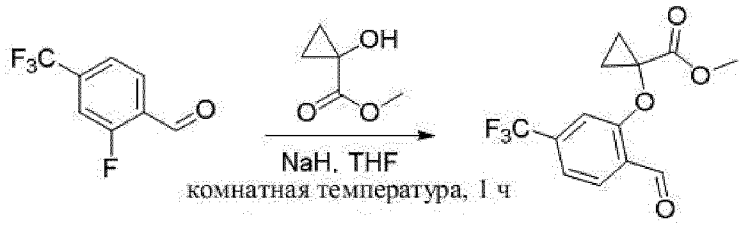
[00319] В круглодонную колбу объемом 50 мл загружали 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил) фенокси)бутановой кислоты (пример 6, стадии 1-3; 200 мг, 0,340 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), метансульфонамид (96,0 мг, 1,01 ммоль, 3,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (123 мг, 1,01 ммоль, 3,00 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (129 мг, 0,670 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 52,0 мг (выход 23%) (2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси) карбонил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-L-аланина в

виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26-0,28 (м, 2H), 6,12-6,20 (м, 1H), 4,23-4,31 (м, 2H) 4,16 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,08-4,11 (м, 2H), 3,06-3,21 (м, 7H), 2,46 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,97-2,20 (м, 8H), 1,76-1,80 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, m/z): 672 $[M+H]^+$.

Пример 19: 1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: Синтез метил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоксилата



[00320] В колбу загружали метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат (1,36 г, 11,7 ммоль, 1,50 экв.) и THF (10 мл). Гидрид натрия (0,780 г, 19,5 ммоль, 2,50 экв., 60% в минеральном масле) добавляли при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Добавляли 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (1,50 г, 7,81 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 530 мг (выход 24%) метил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоксилата в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,50 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H).

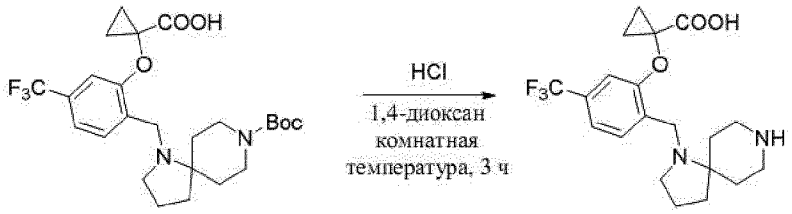
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-1-(2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

[00321] В колбу загружали метил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоксилат (530 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и *трет*-бутил-1 8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (530 мг, 2,21 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,17 г, 5,52 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл), как описано в примере 7, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 350 мг (37% выход) *трет*-бутил-1-(2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 513 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез 1-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты

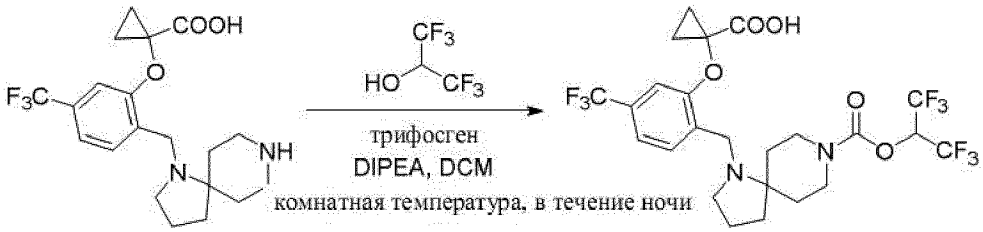
[00322] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (350 мг, 0,680 ммоль, 1,00 экв.), воду (5 мл), THF и (5 мл), гидроксид лития (246 мг, 10,2 ммоль, 15,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью соляной кислоты (1 моль/л), как описано в примере 14, стадия 4, чтобы получить 330 мг (выход 97%) 1-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 1-(2-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты



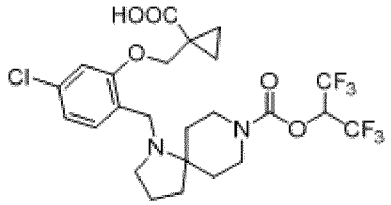
[00323] В колбу загружали 1-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновую кислоту (330 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 264 мг (количественный) 1-(2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 399 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез 1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты



[00324] В колбу загружали трифосген (137 мг, 0,462 ммоль, 0,70 экв.), DCM (10 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (222 мг, 1,32 ммоль, 2,00 экв.). DIPEA (255 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 1-(2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновую кислоту (264 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 268,6 мг (выход 68%) из 1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,65-7,58 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,22-6,15 (м, 1H), 4,84 (уш. с. 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 3,84 (уш. с., 1H), 3,48 (уш. с., 1H), 3,31 (уш. с., 1H), 3,31-3,13 (м, 2H), 2,54-2,31 (м, 2H), 2,26-2,19 (м, 3H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,45-1,43 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 593 $[M+H]^+$

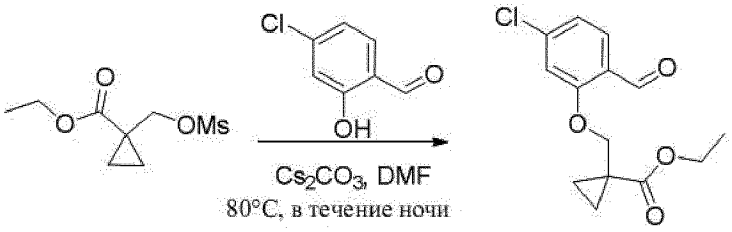
Пример 20: 1-((5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: Синтез этил 1-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата

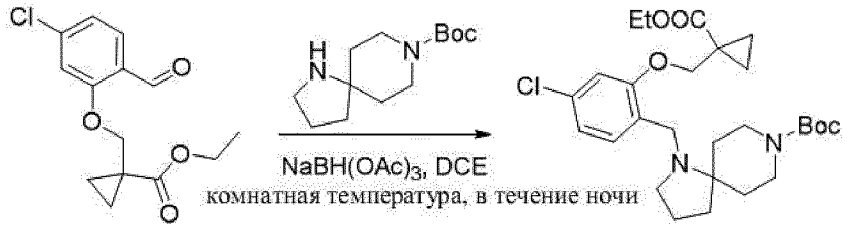
[00325] В колбу загружали этил 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (1,20 г, 8,33 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TEA (2,52 г, 25,0 ммоль, 3,00 экв.). Метансульфонилхлорид (1,42 г, 12,5 ммоль, 1,50 экв.) добавляли при температуре 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл), как описано в примере 14, стадия 1, с получением 1,84 г этил 1-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилата в виде желтого масла

Стадия 2: Синтез этил 1-((5-хлор-2-формилфенокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата



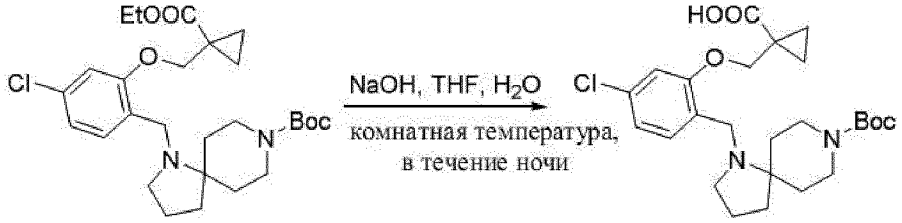
[00326] В колбу загружали этил 1-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (1,07 г, 4,80 ммоль, 1,50 экв.), DMF (10 мл), карбонат цезия (3,14 г, 9,60 ммоль). 3,00 экв.) и 4-хлор-2-гидроксибензальдегид (500 мг, 3,20 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре 80°C и гасили водой (50 мл), как описано в примере 14, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 800 мг (выход 89%) этил 1-((5-хлор-2-формилфенокси)метил)циклопропан-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 283 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-1-(4-хлор-2-((1-(этоксикарбонил)циклопропил)метокси)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



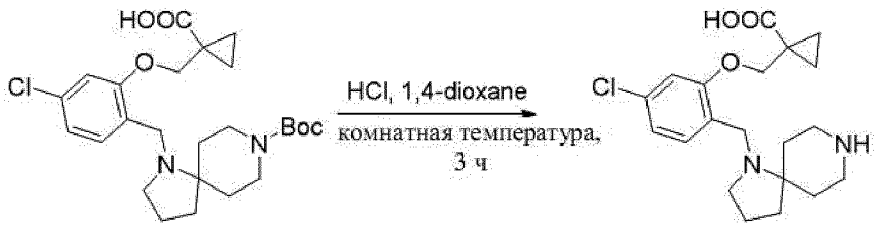
[00327] В колбу загружали этил 1-((5-хлор-2-формилфенокси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (0,800 г, 2,83 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (0,816 г, 3,40 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,80 г, 8,49 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл), как описано в примере 7, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, получая 0,800 г (выход 56%) *трет*-бутил-1-(4-хлор-2-((1-(этоксикарбонил)циклопропил)метокси)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 507 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 1-((2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-хлорофенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



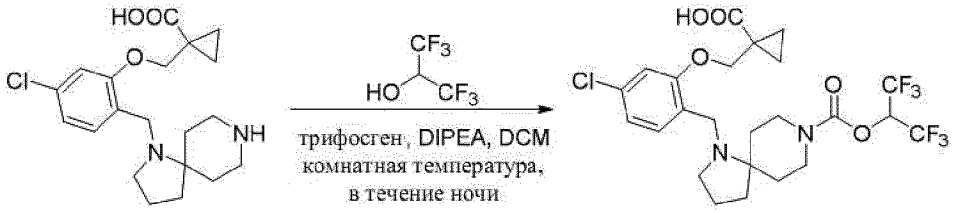
[00328] В колбу загружали *трет*-бутил-1-(4-хлор-2-((1-(этоксикарбонил)циклопропил)метокси)бензил)-1,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (350 мг). 0,690 ммоль, 1,00 экв.), THF (5 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (277 мг, 6,92 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью соляной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали DCM (2×50 мл), а органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 270 мг (выход 82%) 1-((2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 479 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез 1-((2-((1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-хлорофенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



[00329] В колбу загружали 1-[2-([8-[(*трет*-бутокси)карбонил]-1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил]метил)-5-хлорфеноксиметил]циклопропан-1-карбоновую кислоту (270 мг, 0,560 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную соляную кислоту (5 мл) и 1,4-диоксан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 211 мг (количественно) 1-((2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$.

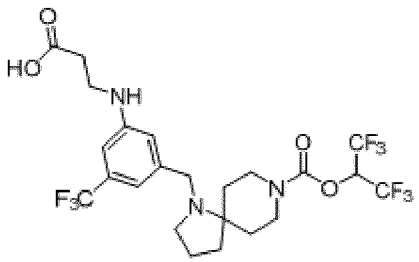
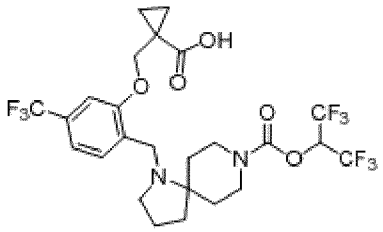
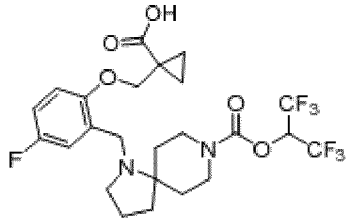
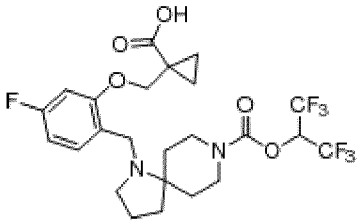
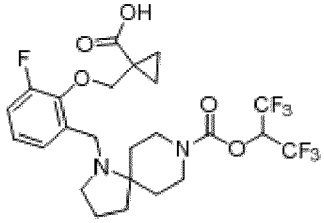
Стадия 6: Синтез 1-((5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



[00330] В колбу загружали трифосген (118 мг, 0,400 ммоль, 0,70 экв.), DCM (10 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (190 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.). DIPEA (220 мг, 1,71 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 1-((2-((1,8-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)метил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (214 мг, 0,560 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 86,1 мг (выход 27%) 1-((5-хлор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,18 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 2H), 5,81-5,57 (м, 1H), 4,30-4,15 (м, 2H) 4,12-4,05 (м, 2H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 4H), 2,21-2,16 (м, 2H), 2,04-1,08 (м, 6H), 1,36-1,34 (м, 2H), 0,86-0,82 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI, *m/z*): 573 $[M+H]^+$.

[00331] **Примеры 21-25**: Примеры 21-25 получали посредством сходных процедур, описанных в примерах 1-20 (таблица 2).

Таблица 2

Эк сп.	Название	Структура	ЯМР (^{1}H ЯМР, 300 МГц или 400 Мгц)	МС $[M+H]^+$
21	3-((3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)пропановая кислота		(Метанол-d_4) δ 6,97-6,89 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,20-6,16 (м, 1H), 4,26 (уш. с., 2H), 3,85 (с, 2H), 3,46-3,32 (м, 2H), 3,18-2,98 (м, 4H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 6H), 1,72-1,67 (м, 2H)	580,5
22	1-((2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота		(Метанол- d_4) δ 7,59-7,56 (м, 1H), 7,30-7,29 (м, 2H), 6,21-6,13 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 6H), 3,27-3,08 (м, 4H), 2,38-2,33 (м, 2H), 2,15-1,87 (м, 6H), 1,26-1,22 (м, 2H), 0,90-0,89 (м, 2H)	607,5
23	1-((4-фтор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота		(Хлороформ-d) δ 7,06-6,94 (м, 2H), 6,85-6,80 (м, 1H), 5,79-5,70 (м, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,14-4,02 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,07-2,92 (м, 4H), 2,18-2,13 (м, 2H), 2,03-1,80 (м, 6H), 1,36-1,33 (м, 2H), 0,87-0,83 (м, 2H)	557,1
24	1-((5-фтор-2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота		(Хлороформ- d) δ 7,34-7,26 (м, 1H), 6,69-6,63 (м, 2H), 5,80-5,72 (м, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 4,14-4,06 (м, 2H), 3,95 (уш. с., 2H), 3,14-3,00 (м, 4H), 2,38-2,33 (м, 2H), 2,15-1,87 (м, 6H), 1,37 (уш. с., 2H), 0,86-0,85 (уш. с., 2H)	557,2
25	1-((2-фтор-6-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенокси)метил)циклопропан-1-карбоновая кислота		(Хлороформ- d) δ 7,12-7,00 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 1H), 5,80-5,72 (м, 1H), 4,38-4,01 (м, 4H), 3,97 (уш. с., 1H), 3,80 (уш. с., 1H), 3,06-2,96 (м, 4H), 2,23-2,17 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 3H), 1,85 (уш. с., 3H), 1,41-1,35 (м, 2H), 0,96-0,93 (м, 2H)	557,1

II. Оценка биологического действия

[00332] Соединения исследовали для оценки их активности в отношении MAGL и серин-гидролазы с использованием следующих анализов *in vitro* и *in vivo*.

In vitro профилирование белков (человека) на основе конкурентной активности.

[00333] Протеомы (фракции префронтальной коры или клеточной мембраны человека) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0-2,0 мг/мл) предварительно инкубировали с различными концентрациями ингибиторов при температуре 37°C. Через 30 минут добавляли FP-Rh или JW912 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали еще 30 минут при комнатной температуре. Реакции гасили загрузочным буфером ДСН (15 мкл - 4X) и прогоняли на ДСН-ПААГ. После визуализации в геле активность серин-гидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос геля, соответствующих MAGL, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.49k. Данные IC_{50} из этого анализа показаны в таблице 3.

In vitro профилирование белков (мыши) на основе конкурентной активности.

[00334] Протеомы (фракция мембран головного мозга мыши или лизаты клеток) (50 мкл, общая концентрация белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали с различными концентрациями ингибиторов при температуре 37°C. Через 30 минут добавляли FP-Rh (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 минут при температуре 37°C. Реакции гасили загрузочным буфером ДСН (50 мкл - 4X) и прогоняли на ДСН-ПААГ. После визуализации в геле активность серин-гидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос геля, соответствующих MAGL, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.49k.

Получение протеом головного мозга мышей от получавших ингибитор мышей.

[00335] Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа перорально через желудочный зонд в наполнителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч после введения, и протеомы головного мозга готовили и анализировали в соответствии с ранее установленными способами (смотрите Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. и Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44). Данные по ингибированию в процентах из этого анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3

Пример	MAGL IC_{50} (мкМ) (человек)	MAGL % инг. 5 мг/кг (мышь)	Пример	MAGL IC_{50} (мкМ) (человек)	MAGL % инг. 5 мг/кг (мышь)
1	***	A	14	***	A
2	***		15	***	

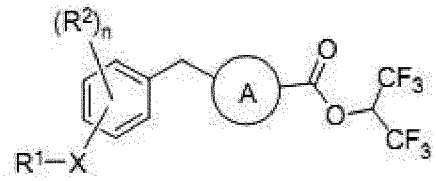
Пример	MAGL IC_{50} (мкМ) (человек)	MAGL % инг. 5 мг/кг (мышь)	Пример	MAGL IC_{50} (мкМ) (человек)	MAGL % инг. 5 мг/кг (мышь)
3	***		16	***	
4	***	A	17	***	
5	***		18	***	A
6	***	A	19	***	D
7	***	D	20	**	
8	*		21	***	A
9	***	A	22	***	D
10	***	B	23	*	
11	***		24	*	
12	***	A	25	*	
13	***	A			

*** IC_{50} меньше или равна 100 нМ; ** IC_{50} больше чем 100 нМ и меньше чем 1 мкМ; * IC_{50} больше или равна 1 мкМ и меньше или равна 10 мкМ.

A = % ингибирования больше или равен 75%; B = % ингибирования больше или равен 50% и меньше чем 75%; C = % ингибирования больше или равен 25% и меньше чем 50%; D = % ингибирования больше или равен 0% и меньше чем 25%.

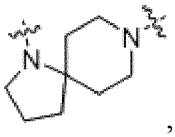
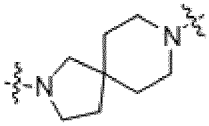
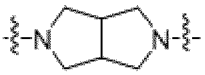
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



Формула (I);

где:

представляет собой  ,  или  ;

X представляет собой -O-, -S-, $-SO_2-$, $-N(R^3)-$ или $-CH_2-$;

Y представляет собой -O- или $-N(R^7)-$;

R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$, $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$ или $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-OR^{17}$ и $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^3 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, F и C_{1-6}алкила или R^4 и R^5, вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют C_{3-6}циклоалкильное кольцо;

R^6 представляет собой $-CO_2R^9$, $-C(O)R^{10}$ или $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил или $-SO_2R^8$;

R^8 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^9 представляет собой H или C_{1-6}алкил;

R^{10} представляет собой C_{1-6}алкил или $-NHSO_2R^{21}$;

R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси;

R^{12} и R^{13} представляет собой каждый независимо H или C_{1-6}алкил;

каждый R^{17} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, аминоалкила, циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил(гетероциклоалкила), $-C_{1-6}$алкил-C(O)(гетероциклоалкила), необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

каждый R^{18} и R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, циклоалкила, арила и гетероарила или R^{18} и R^{19}, вместе с азотом к которому они присоединены,

образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{20};

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, оксо, -CN и C_{3-6}циклоалкила;

R^{21} представляет собой C_{1-6}алкил;

m представляет собой 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

p представляет собой 2, 3 или 4;

q представляет собой 1, 2 или 3 и

t представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_m-R^6$.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором m представляет собой 1, 2 или 3.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором m представляет собой 1.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором m представляет собой 2.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором m представляет собой 3.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-Y-(CR^4R^5)_q-R^6$.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором Y представляет собой -O-.

9. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором Y представляет собой $-N(R^7)-$.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^7 представляет собой $-SO_2R^8$.

11. Соединение по любому из пп. 7-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором q представляет собой 1.

12. Соединение по любому из пп. 7-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p представляет собой 2.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^1 представляет собой $-(CR^4R^5)_t-C_{3-6}$циклоалкил-R^6.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором t представляет собой 0.

15. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором t представляет собой 1.

16. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором t представляет собой 2.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^6 представляет собой $-CO_2R^9$.

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^9 представляет собой H.

21. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^9 представляет собой C_{1-6}алкил.

22. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^6 представляет собой $-C(O)R^{10}$.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^{10} представляет собой $-NHSO_2R^{21}$.

24. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^6 представляет собой $-C(O)O-(CR^{12}R^{13})-OC(O)R^{11}$.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^{11} представляет собой C_{1-6}алкил.

26. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^{11} представляет собой C_{1-6}алкокси.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой -O-.

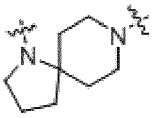
28. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $-SO_2-$.

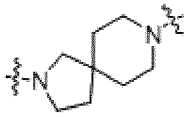
29. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $-N(R^3)-$.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^3 представляет собой H.

31. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^3 представляет собой C_{1-6}алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $-CH_2-$.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором представляет собой  .

34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором представляет собой  .

35. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором представляет собой .

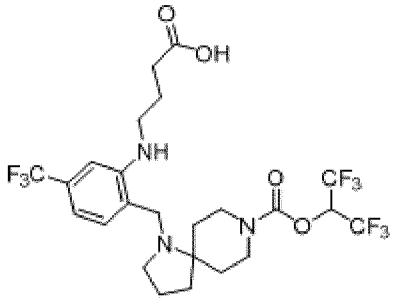
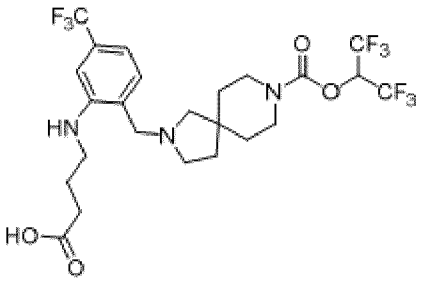
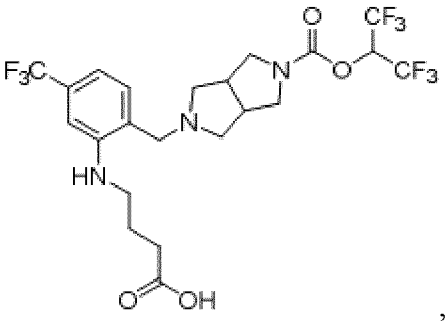
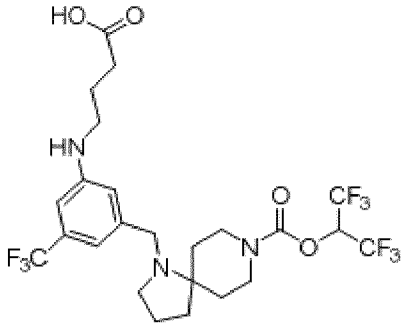
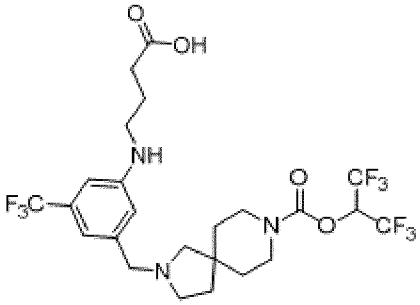
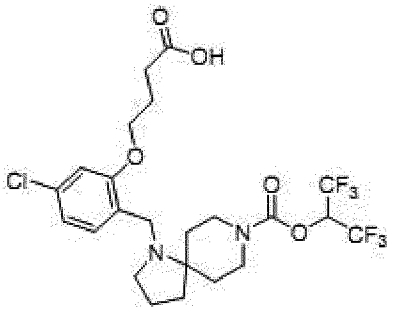
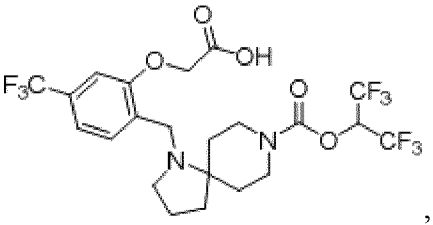
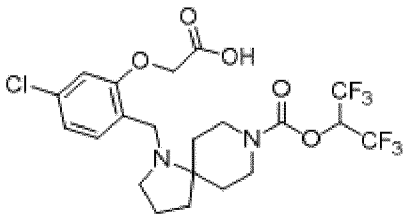
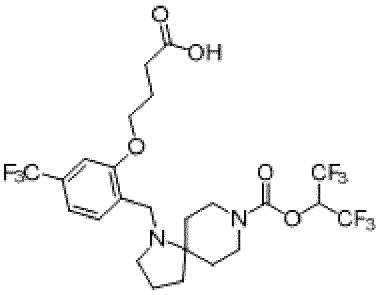
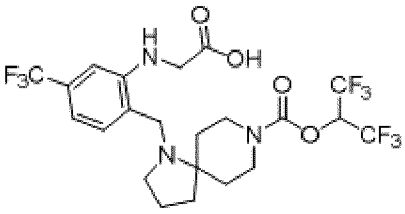
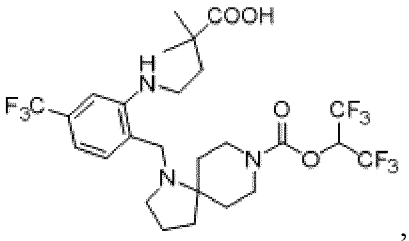
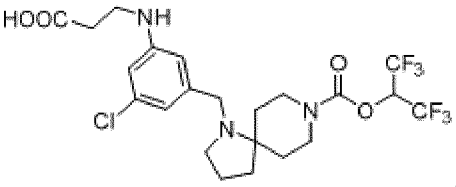
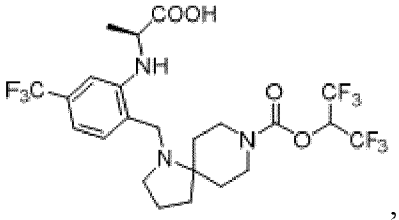
36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R^2 независимо выбран из галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}галогеналкила.

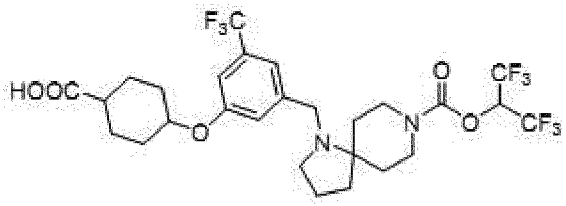
37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n представляет собой 1.

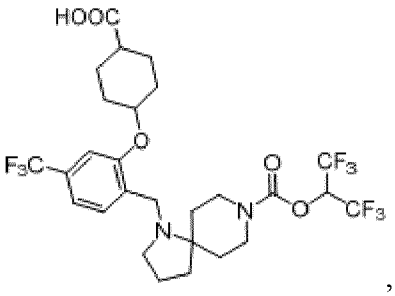
38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^2 представляет собой -Cl.

39. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^2 представляет собой $-CF_3$.

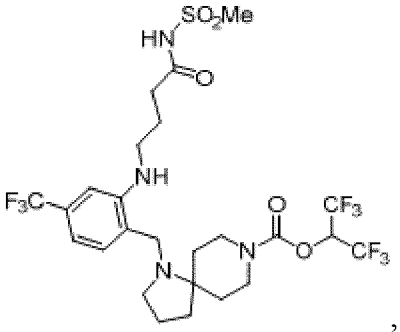
40. Соединение, выбранное из:

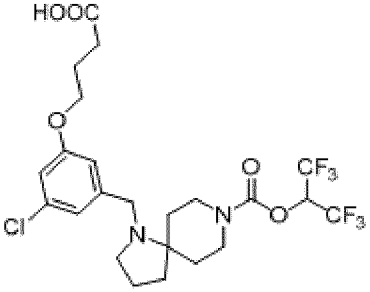

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

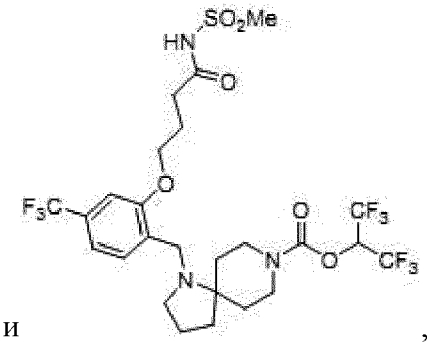


,


,



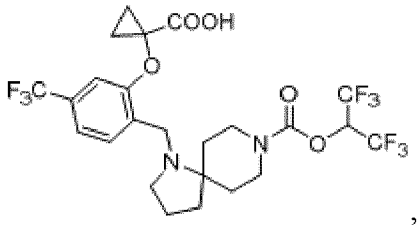
,


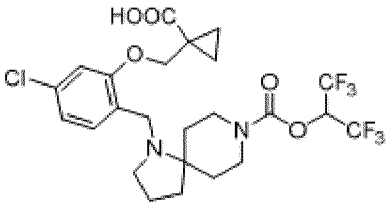
и


,

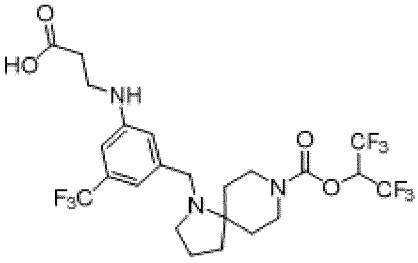
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

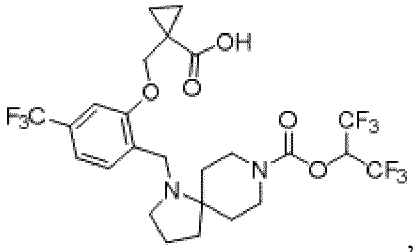
41. Соединение, выбранное из:

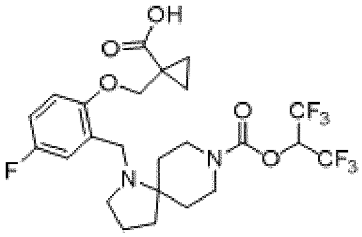


,


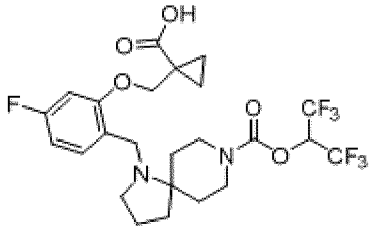
,

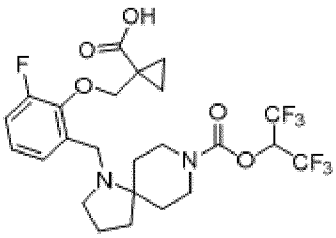


,


,


,



и


, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Способ лечения боли у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

44. Способ по п. 43, при котором боль представляет собой невропатическую боль.

45. Способ по п. 43, при котором боль представляет собой воспалительную боль.

46. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, при котором заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, связанной с синдром раздраженного кишечника.

47. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой эпилепсию/припадочное расстройство.

48. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой рассеянный склероз.

49. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой нейромиелит зрительного нерва (NMO).

50. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой синдром Туретта.

51. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

52. Способ по п. 46, при котором заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, связанную с синдром раздраженного кишечника.

53. Способ лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.