

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090296 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.03

(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/27* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/551,714

(32) 2017.08.29

(33) US

(86) PCT/US2018/048388

(87) WO 2019/046330 2019.03.07

(71) Заявитель:
ЛУНДБЕКК ЛА-ХОЙЯ РИСЕРЧ
СЕНТЕР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Грайс Шерил А., Вебер Оливия Д.,
Бузард Дэниэл Дж., Шагхафай
Майкл Б. (US)

(74) Представитель:

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

(57) В данном документе представлены соединения и композиции, пригодные в качестве модуляторов MAGL. Кроме того, соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными для устранения боли.

A1

202090296

202090296

A1

СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/551714, поданной 29 августа 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в ее полном объеме.

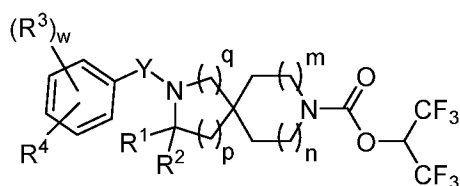
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

В одном аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

где

Y представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой H или C₁₋₆алкил;

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷;

R⁴ выбран из -C≡C-C₁₋₆алкил-CO₂H и -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0 или 1;

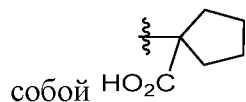
m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

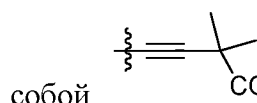
q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет

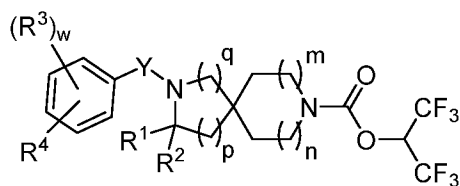


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C \equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-C(O)-$.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (I'):



формула (I'),

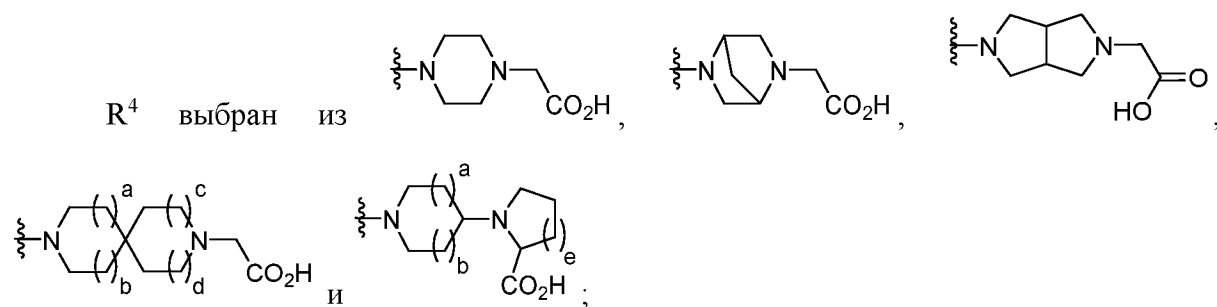
где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$;

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$;



каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0 или 1;

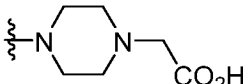
m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

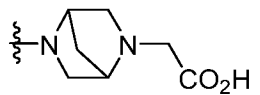
q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

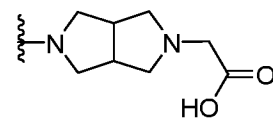
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

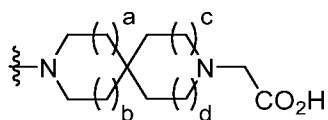


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



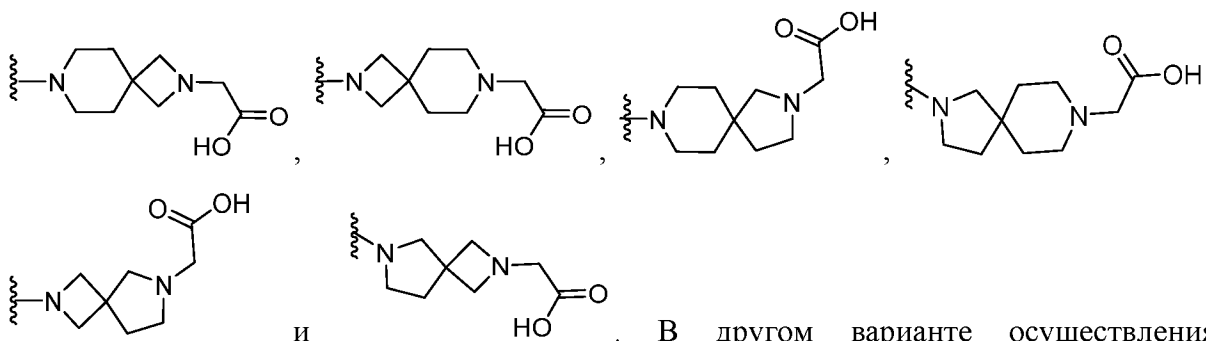
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

в другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

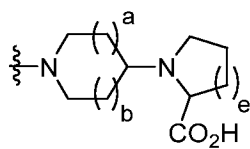


представляет собой

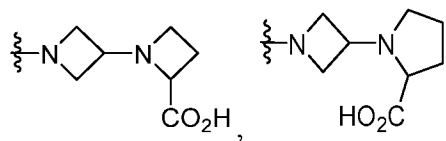
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



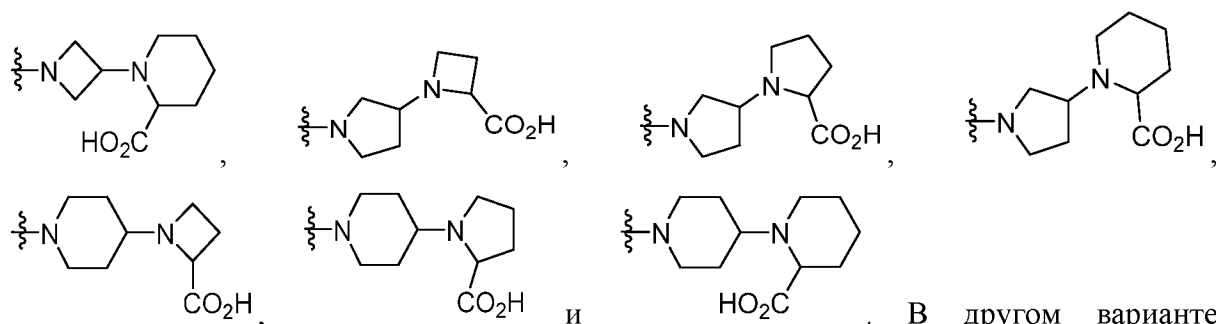
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



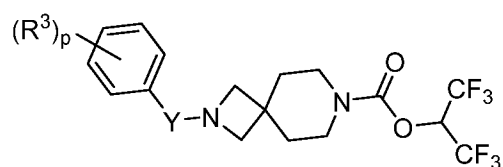
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (II):



формула (II),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, где $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ и $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})$ (C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

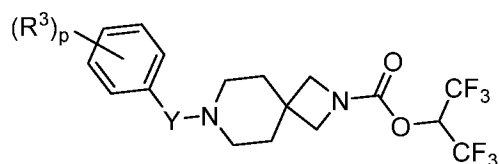
каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (III):



формула (III),

где

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

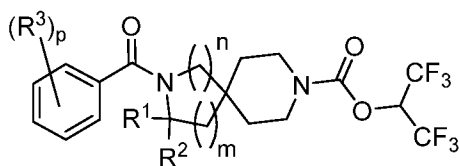
каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-C(O)-$.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (IV):



формула (IV),

где

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкил-CO₂R⁸, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, оксо-, -CN, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ и -NR⁹SO₂R⁸;

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

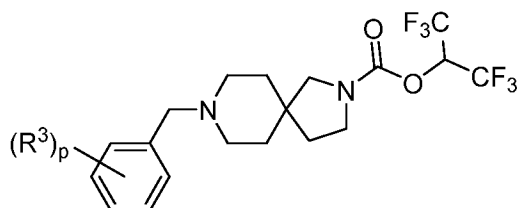
n равняется 0 или 1; и

m равняется 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2; и если n равняется 1, то m равняется 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *n* равняется 0, и *m* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *n* равняется 1, и *m* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *R*¹ и *R*² одновременно представляют собой H.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VI):



формула (VI),

где

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆аминоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил), C₆₋₁₀арила, C₁₋₉гетероарила, -SF₅, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -CO₂R⁸ и -C(O)NR⁸R⁹, где -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₁₋₉гетероарил необязательно замещены одним или двумя R⁴; или два смежных R³ образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, где C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R⁴;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

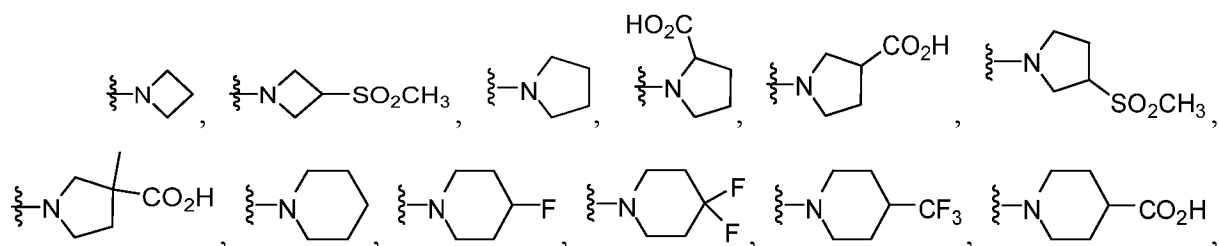
каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV), или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV) или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



c1ccc(cc1)C()C(*)N2CC(C2)C(=O)OC(F)(F)F

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -C≡C-, C₁₋₆алкил-CO₂H, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆аминоалкила, C₃₋₈циклоалкила, -

C_{1-6} алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

R^{11} представляет собой H , C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или $-CH_2CO_2H$;

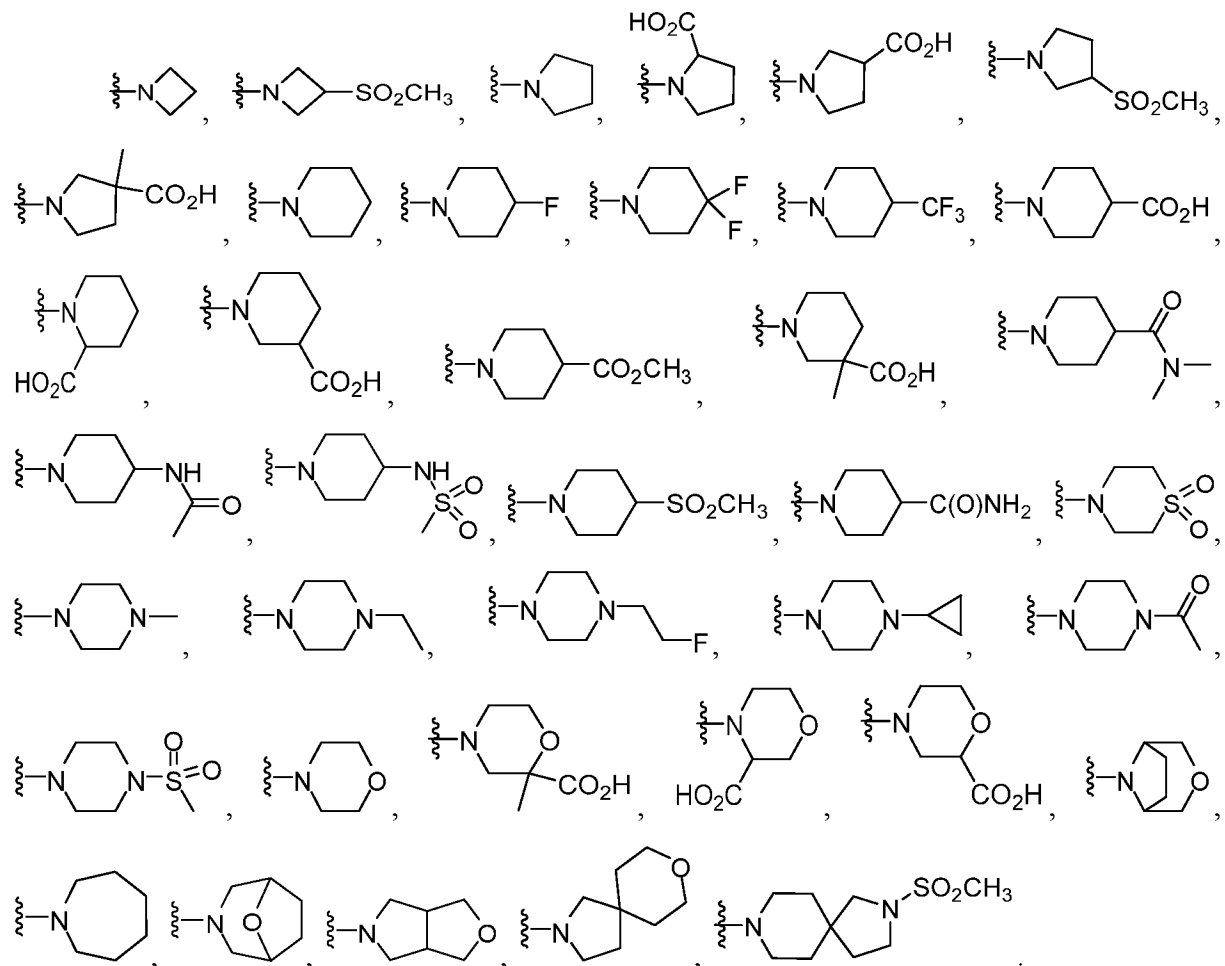
p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

v равняется 0 или 1;

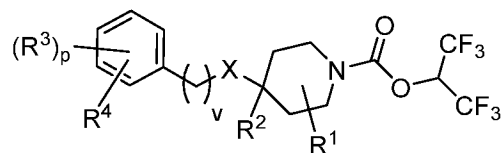
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^9$ и C_{3-8} циклоалкила, замещенного $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V), или каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила, замещенного $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (V'):



формула (V'),

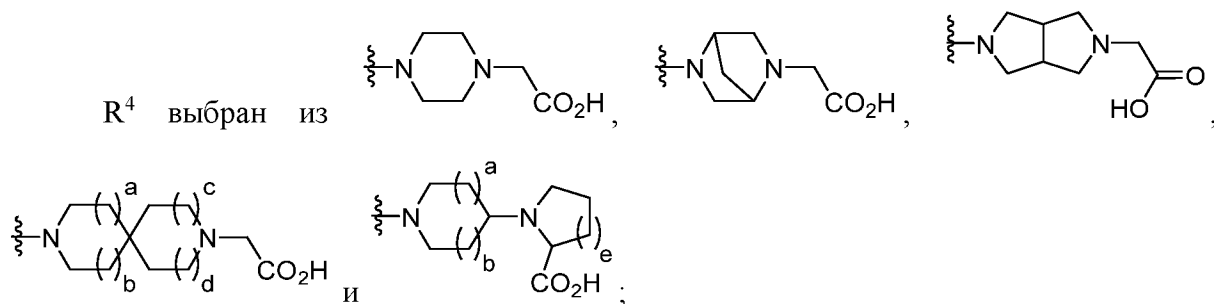
где

X представляет собой -O- или -N(R¹¹)-;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, -SF₅, -OR⁷ и -C(O)NR⁸R⁹;



каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

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

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

v равняется 0 или 1;

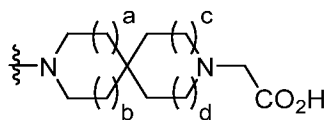
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

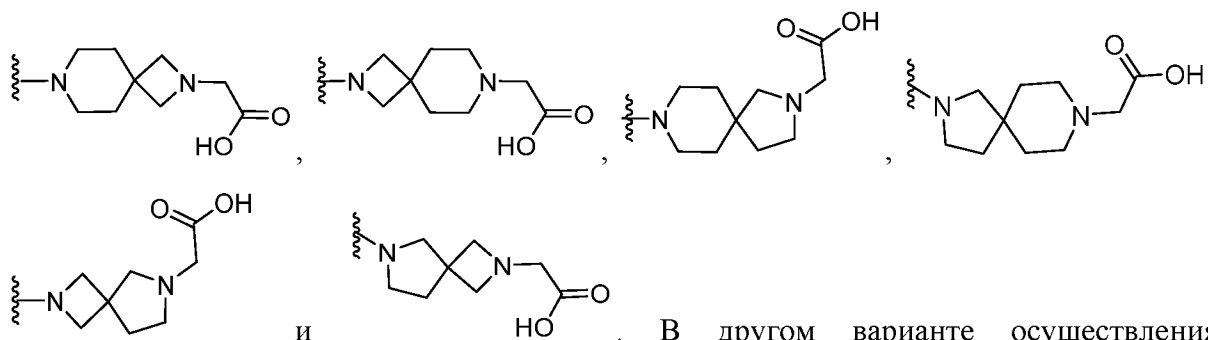
соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

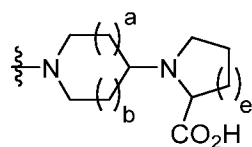
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4



представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из

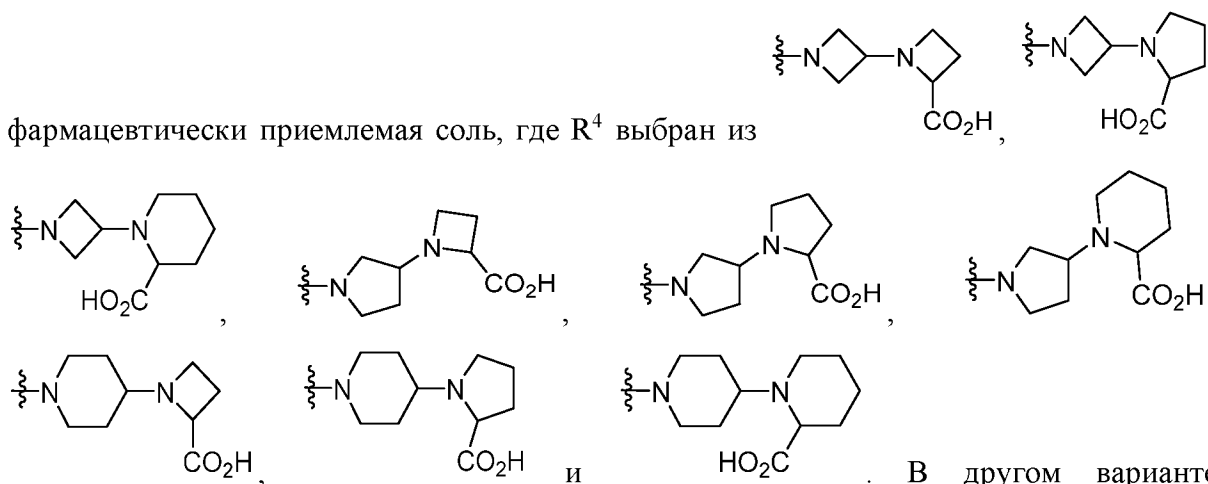


. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

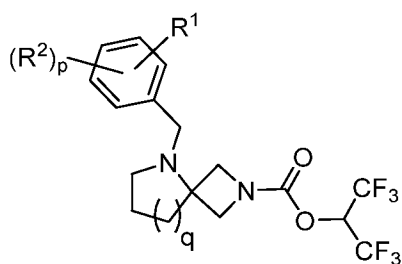
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение

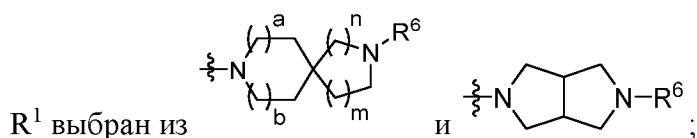
формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(CH₃)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (V') или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (V') или (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VII):



формула (VII),

где



каждый R² независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, -SF₅, -OR³ и -C(O)NR⁴R⁵;

каждый R^3 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2;

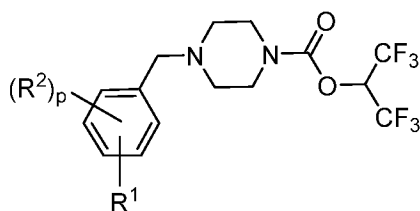
p равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

q равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

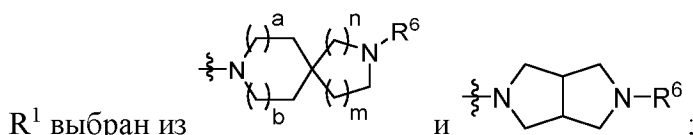
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 2.

В другом аспекте представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VIII):



формула (VIII),

где



каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^3$ и $-C(O)NR^4R^5$;

каждый R^3 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

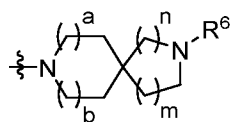
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2; и

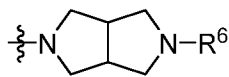
r равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где R^1 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1



представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII)

или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R³ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R³ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте представлен способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления представлен способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где боль представляет собой нейропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления представлен способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида,

стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли, где заболевание выбрано из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления

представлен способ лечения хронического двигательного тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к модуляторам или ингибиторам MAGL. Например, в данном документе предусмотрены соединения, способные ингибировать MAGL.

При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты. Если в данном документе используют диапазоны для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, то подразумевается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты осуществления. Термин "приблизительно", если он относится к числу или к числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, к которым он относится, являются приближением в пределах колебания показаний от эксперимента

к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает элемента, который в других конкретных вариантах осуществления, например в варианте осуществления любых композиции в соответствии с настоящим изобретением, состава, способа или процесса или т. п., описанных в данном документе, "состоит из" или "по сути состоит из" описанных признаков.

Определения

При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано противоположное, следующие выражения имеют значение, указанное ниже.

При использовании в данном документе C_1 - C_x включает C_1 - C_2 , C_1 - C_3 . . . C_1 - C_x . C_1 - C_x означает количество атомов углерода, которые образуют фрагмент, который оно обозначает (без учета необязательных заместителей).

"Амино" означает радикал $-NH_2$.

"Циано" означает радикал $-CN$.

"Нитро" означает радикал $-NO_2$.

"Окса" означает радикал $-O-$.

"Оксо" означает радикал $=O$.

"Тиоксо" означает радикал $=S$.

"Имино" означает радикал $=N-H$.

"Оксимо" означает радикал $=N-OH$.

"Алкил" или "алкилен" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{15} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{13} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (например, C_1 - C_6 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 -

С₄алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, С₁-С₃алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, С₁-С₂алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (например, С₁алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, С₅-С₁₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, С₅-С₈алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, С₂-С₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, С₃-С₅алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*н*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (*н*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила) и 1-пентила (*н*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная 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* равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где *t* равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где *t* равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где *t* равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы -О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

"Алкенил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этенил (т. е. винил),

проп-1-енил (т. е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то 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 равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то 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 равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Аминоалкил" означает радикал формулы $-R^c-N(R^a)_2$ или $-R^c-N(R^a)-R^c$, где каждый R^c независимо представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например метилен, этилен и т. п.; и каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил или гетероарил.

"Арил" означает радикал, полученный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода с атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит исключительно водород и углерод в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е. оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает без ограничения группы, такие как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "арил" или приставка "ар-" (такая как в "аралкил") включают арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, 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 равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Арилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы -О-арил, где арил определен выше.

"Аралкил" означает радикал формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например метилен, этилен и т. п. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой алкиленовую цепь, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

"Аралкилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы -О-аралкил, где аралкил определен выше.

"Аралкенил" означает радикал формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, определенную выше. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой алкениленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" означает радикал формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, определенную выше. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой алкиниленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Циклоалкил" означает устойчивый неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкил является насыщенным (т. е. содержащим исключительно одинарные связи С-С) или частично ненасыщенным (т. е. содержащим одну или несколько двойных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C_3 - C_8 циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C_3 - C_7 циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C_3 - C_6 циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C_3 - C_4 циклоалкил).

Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т. е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные 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 равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Галогено" или "галоген" означает заместители, представляющие собой бром, хлор, фтор или йод.

"Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

"Галогеналкокси" означает алкоксирадикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

"Фторалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой фтор, определенными выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. Часть фторалкильного радикала, которая

представляет собой алкил, является необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероалкил" относится к алкильному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, не содержащему ненасыщенных связей, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅алкил), состоящему из атомов углерода и водорода и одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N и S, где атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть кватернизован. Гетероатом(гетероатомы) может(могут) быть расположен(расположены) в любом положении гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому она присоединена. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероалкильная 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 равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклоалкильный радикал является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают 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 в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, определенные 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 равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Гетероарил" означает радикал, полученный 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. При использовании в данном документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е. оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале является(являются) необязательно окисленным(окисленными). Один или несколько

атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные 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 равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"N-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, который содержит по меньшей мере один атом азота, и в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"C-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"Гетероарилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы -O-гетероарил, где гетероарил определен выше.

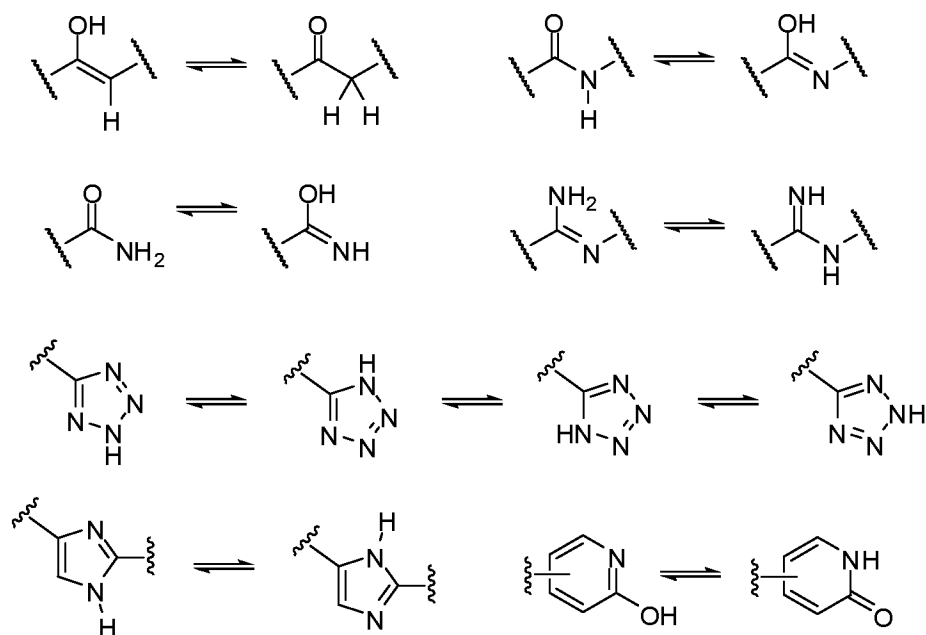
"Гетероарилалкил" означает радикал формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой

цепи. Часть гетероарилалкильного радикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксирадикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкоксирадикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или как (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, рассматриваются в контексте настоящего изобретения. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры (например, *цис*- или *транс*-). Подобным образом также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" означает *E*- или *Z*-геометрические изомеры (например, *цис*- или *транс*-) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры относительно бензольного кольца.

"Таутомер" означает молекулу, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, находятся в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация является возможной, будет присутствовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие.



"Необязательный" или "необязательно" подразумевает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает и случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" подразумевает, что арильный радикал может быть замещенным или может не быть замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в данном документе, охватывает все без исключения формы подходящих с точки зрения фармации солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота,

фосфорная кислота и т. п. Также включены соли, образованные с использованием органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и они включают, 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 сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений получают путем приведения форм свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты для получения соли.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с использованием металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований,

включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолamina, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиаминa, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиаминa, этилендианилина, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. п. См. Berge et al., выше.

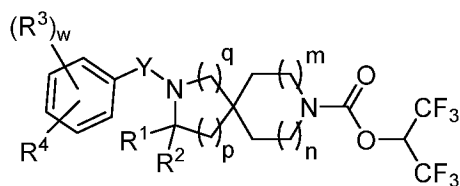
При использовании в данном документе "лечение", или "осуществление лечения", или "смягчение", или "облегчение" используют

взаимозаменяемо в данном документе. Такие термины означают подход к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под "терапевтической пользой" подразумевается устранение или уменьшение интенсивности лежащего в основе расстройства, лечение которого осуществляют. Также терапевтическая польза достигается при устранении или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе расстройством. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, проявляющему один или несколько физиологических симптомов заболевания, несмотря на то, что диагноз данного заболевания не был поставлен.

Соединения

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанные в данном документе, являются модуляторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления соединения являются ингибиторами MAGL. Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанные в данном документе, и композиции, содержащие такие соединения, являются пригодными для устранения боли.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$;

R^4 выбран из $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2H и $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила и $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где m равняется 0, n равняется 0, p равняется 1, и q равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где m равняется 0, n равняется 1, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где m равняется 1, n равняется 0, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 0, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

соль, где w равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из $C_{1-6}\text{алкила}$, галогена, $C_{1-6}\text{галогеналкила}$, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $C_{1-6}\text{галогеналкила}$ и $-OR^7$. В

варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 представляет собой $-OCH_3$.

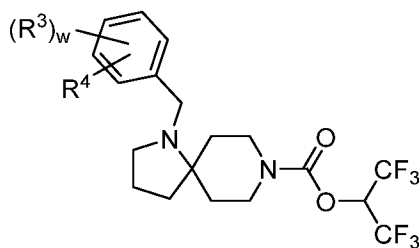
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, w равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Ia):



формула (Ia),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$;

R^4 выбран из $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H и $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила; и

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы

(Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, и *w* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, и *w* равняется 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, *w* равняется 1, и R^3 выбран из $C_{1-6}\text{алкила}$, галогена, $C_{1-6}\text{галогеналкила}$, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, *w* равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $C_{1-6}\text{галогеналкила}$ и $-OR^7$. В

[illegible]

OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C≡C-C₁₋₆алкил-CO₂H, *w* равняется 1, и R³ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C≡C-C₁₋₆алкил-CO₂H, *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C≡C-C₁₋₆алкил-CO₂H, *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C≡C-C₁₋₆алкил-CO₂H, *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена и C₁₋₆галогеналкила.

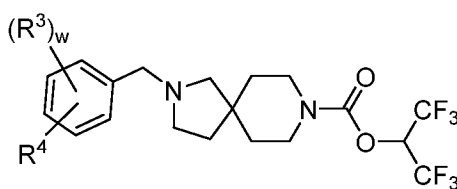
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, *w* равняется 1, и R³ выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, *w* равняется 1, и R³ выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, *w* равняется 1, и R³ выбран из галогена и C₁₋₆галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, *w* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -C₃₋₈циклоалкил-CO₂H, *w*

равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{CH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{Cl}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{CN}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{SF}_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Ib):



формула (Ib),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$;

R^4 выбран из $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H и $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила; и

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где w равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , и w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , и w равняется 0.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват,

сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$, w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

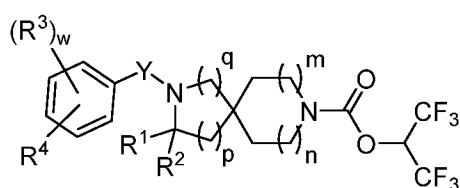
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}\text{циклоалкил}-CO_2H$, w равняется 1, и R^3 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-CN$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-SF_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 1, и R^3 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H , w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

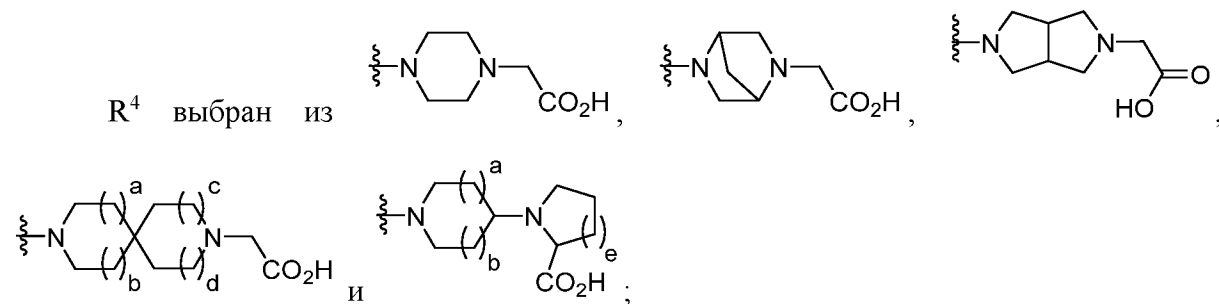
где

Y представляет собой $-CH_2-$;

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$;



каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

a , b , c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

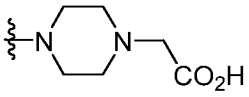
p равняется 0, 1 или 2; и

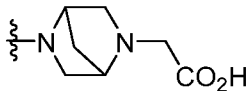
q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

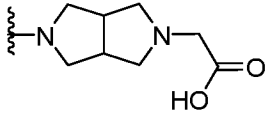
или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

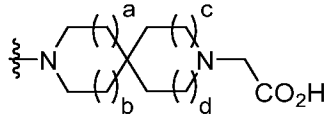
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где m равняется 0, n равняется 0, p равняется 1, и q равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где m равняется 0, n равняется 1, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где m равняется 1, n равняется 0, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 0, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 1, и q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 2, и q равняется 0.

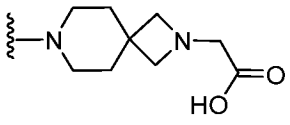
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено

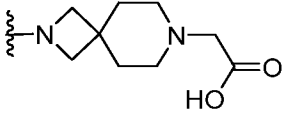
соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

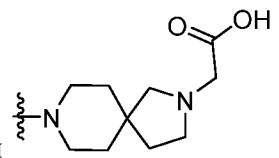
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

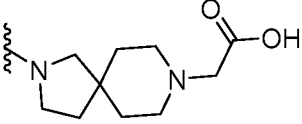
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

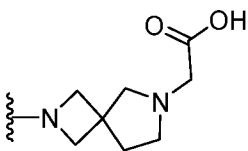
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

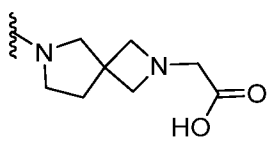
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

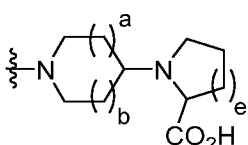
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

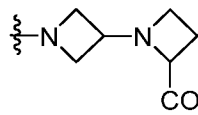
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В

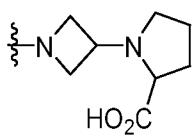
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

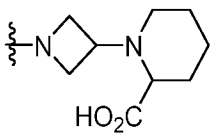
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

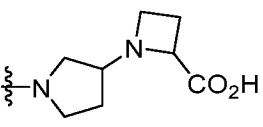
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

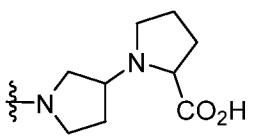
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

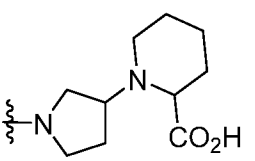
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

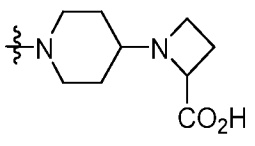
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

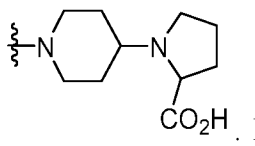
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено

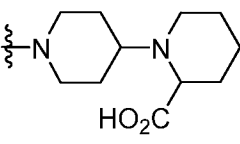
соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

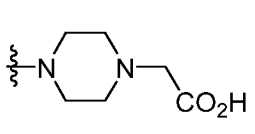
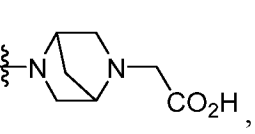
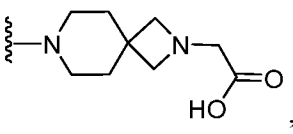
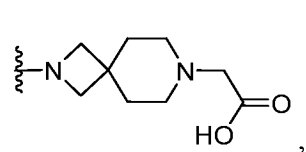
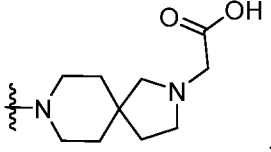
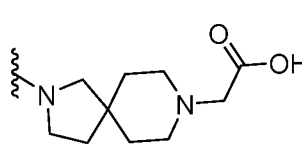
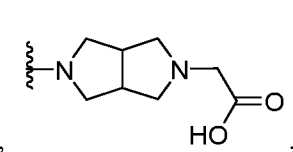
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

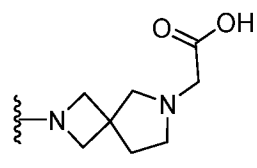
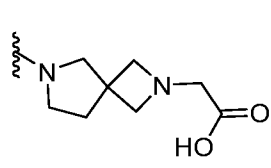
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

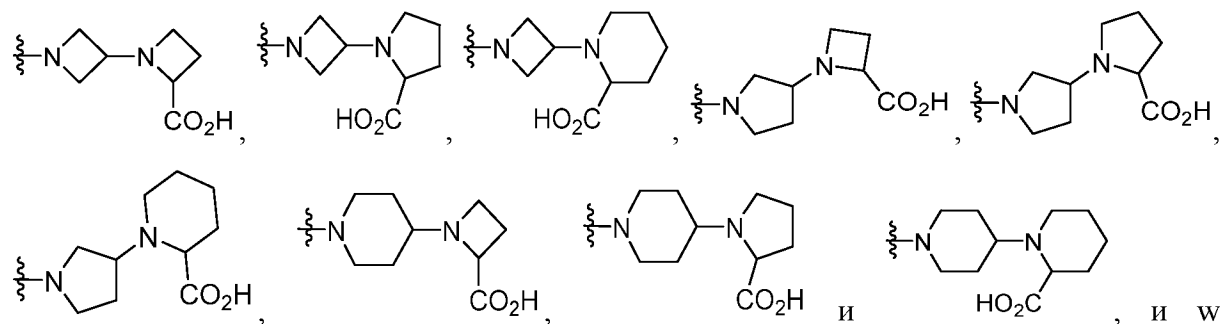
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль, где R^4 выбран из , , , , , , .

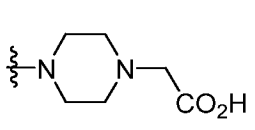
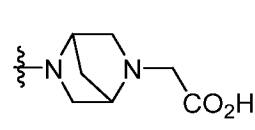
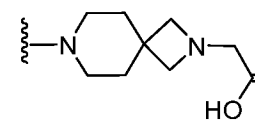
и  и , и w равняется 0. В другом варианте

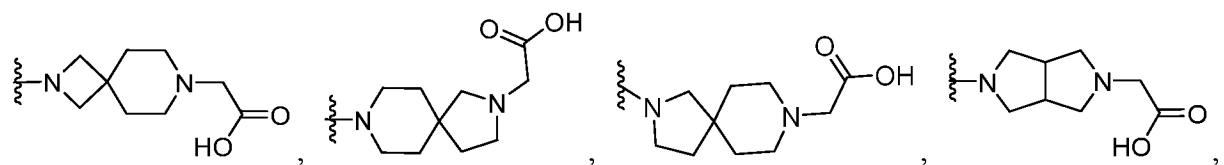
осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из

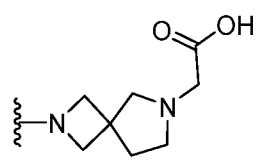
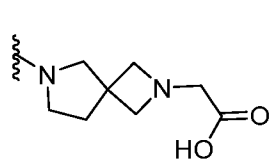


равняется 0.

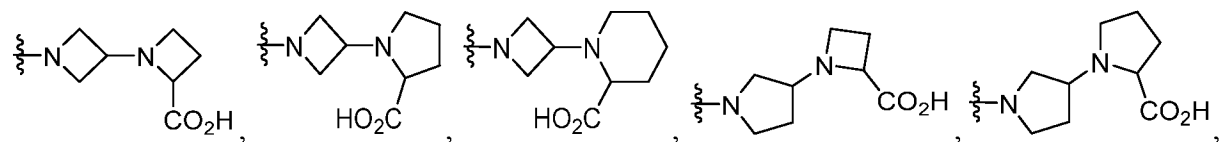
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

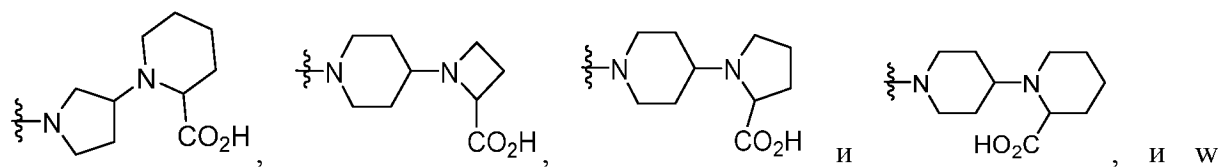
соль, где R^4 выбран из , , ,



и  и , и w равняется 1. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из





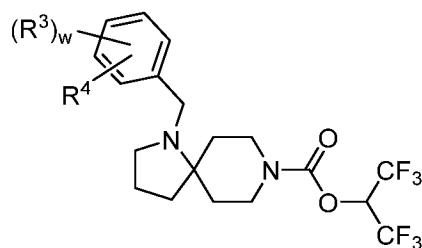
равняется 1.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой $-CN$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3

представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{SF}_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

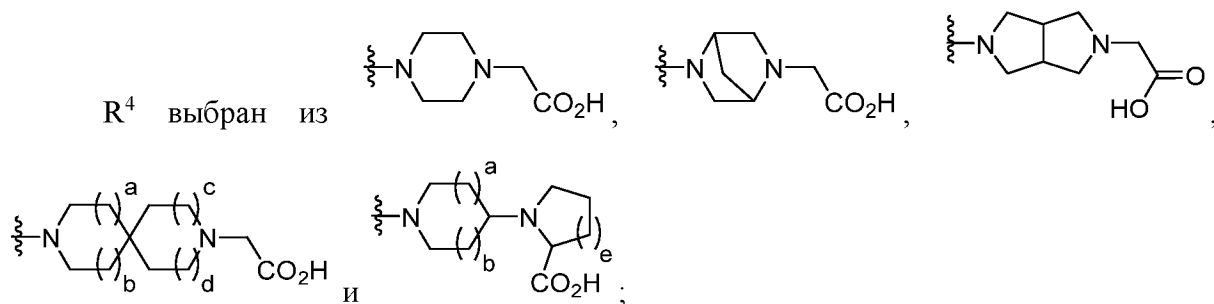
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Ia'):



формула (Ia'),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$;



каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и -C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2; и

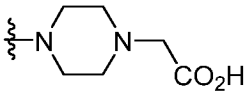
w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

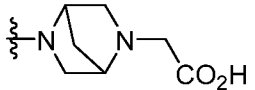
или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

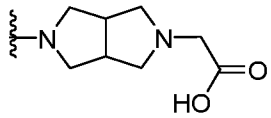
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 3. В другом варианте осуществления

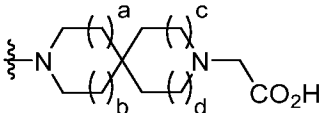
представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 4.

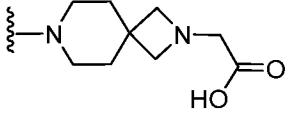
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

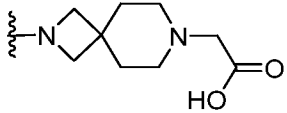
соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

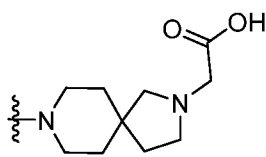
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

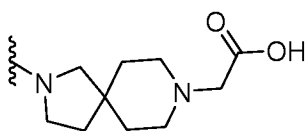
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

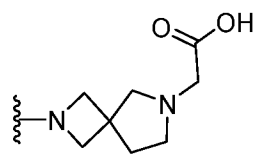
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

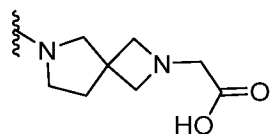
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

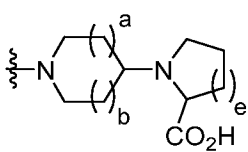
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

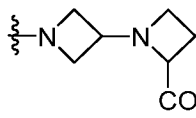
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

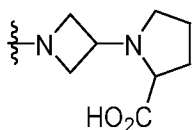
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

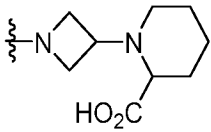
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

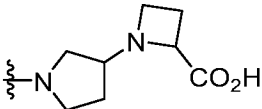
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

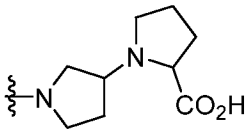
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

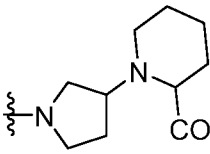
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

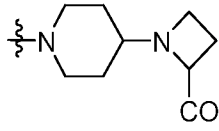
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

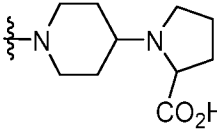
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

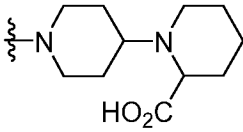
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

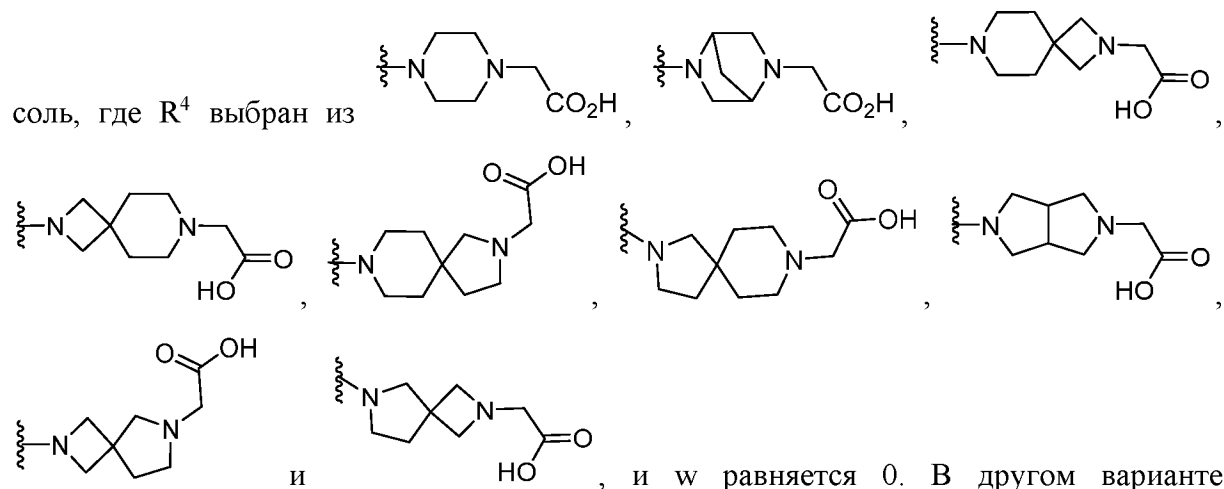
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

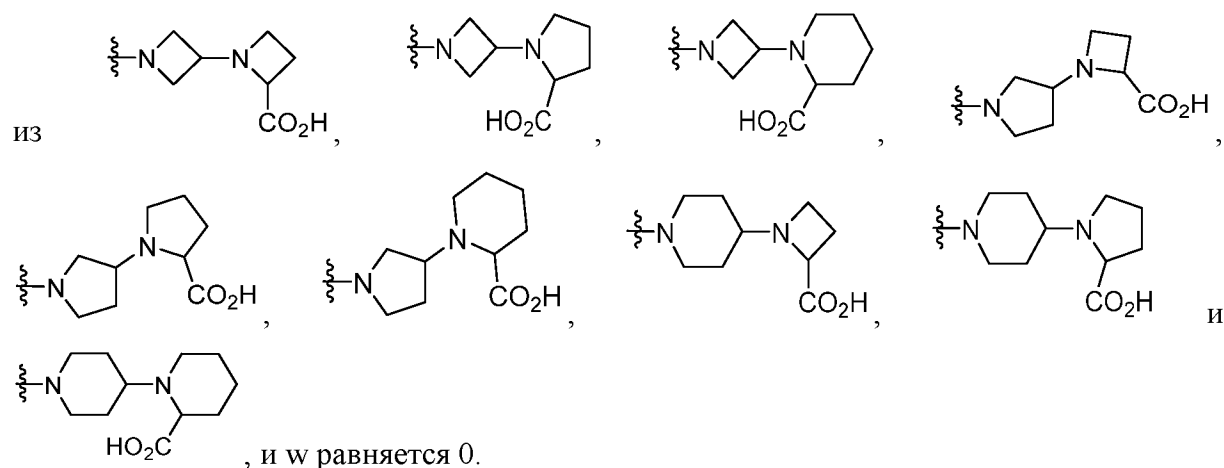
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

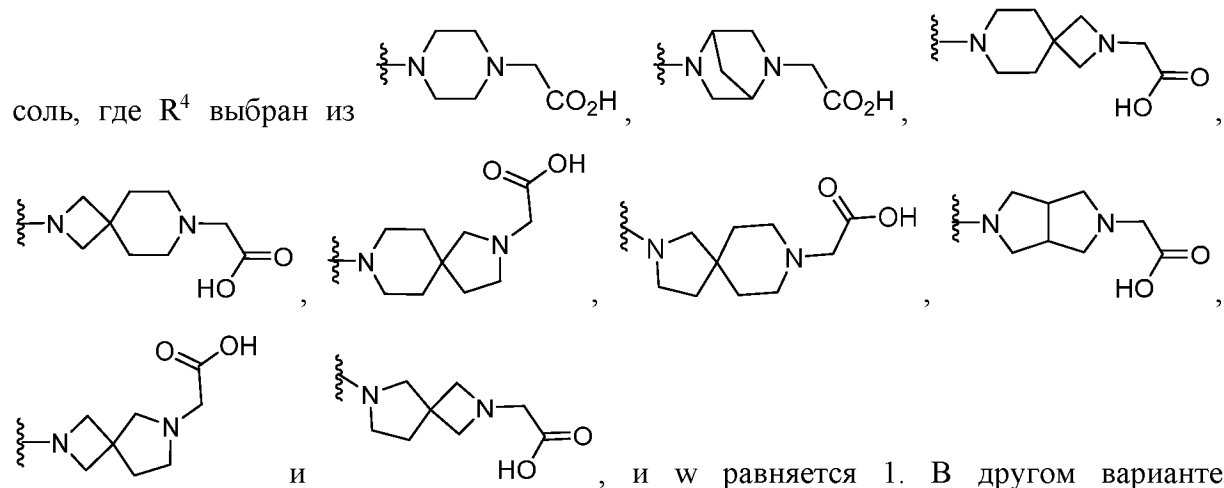
соль, где R^4 выбран из



осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

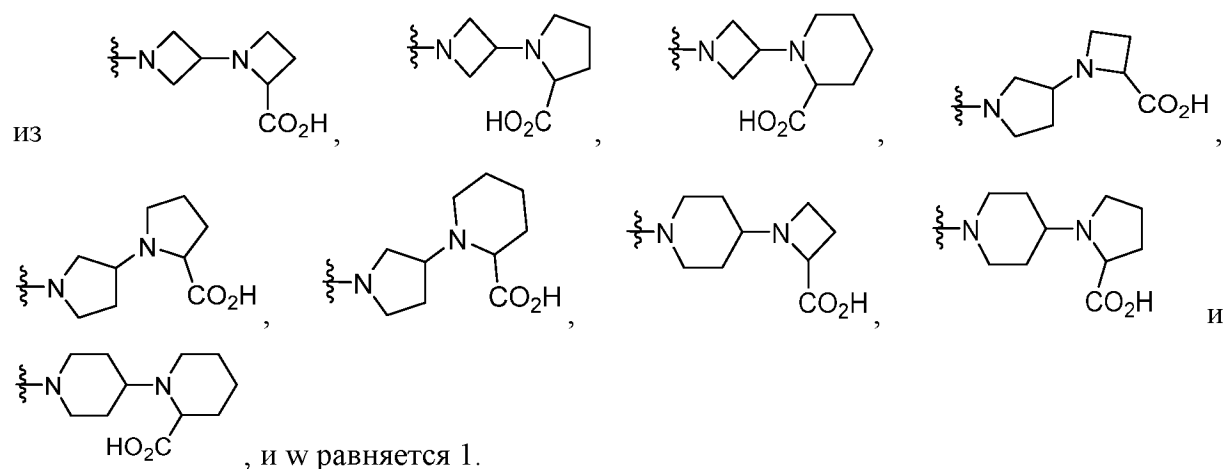


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

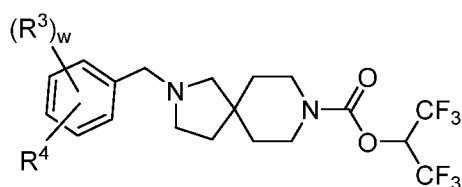


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3

представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R³ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R³ представляет собой -SF₅. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R³ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R³ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена и C₁₋₆галогеналкила.

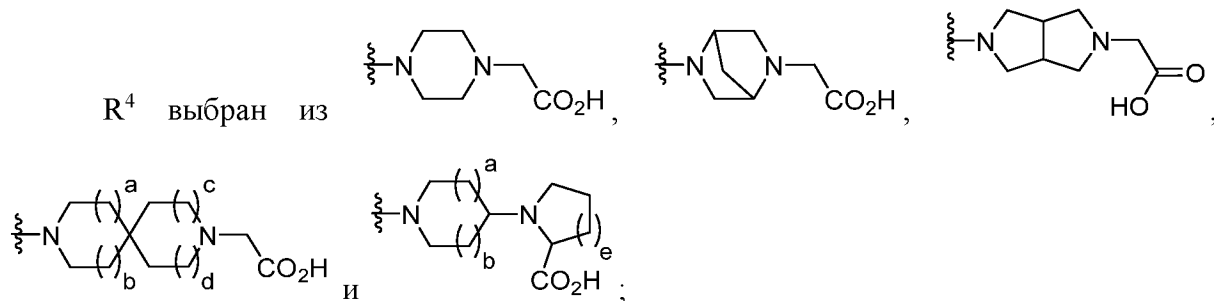
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Ib'):



формула (Ib'),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$;



каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

a , b , c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2; и

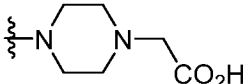
w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

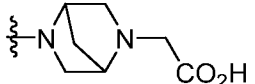
или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

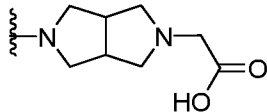
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 2. В другом варианте осуществления представлено

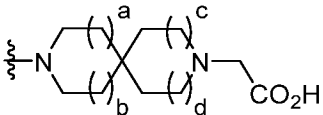
соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 4.

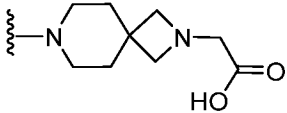
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

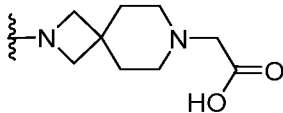
соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой

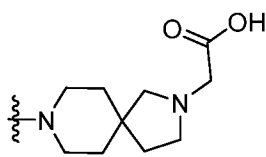
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

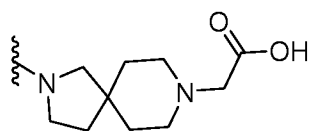
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

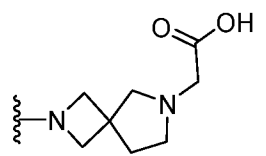
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой

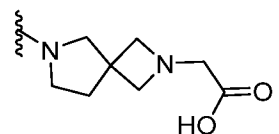
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

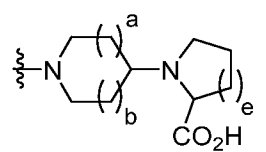
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

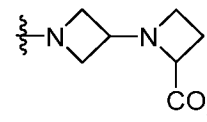
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

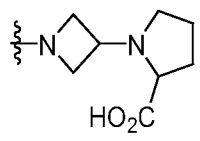
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

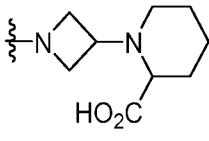
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

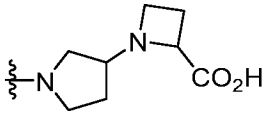
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

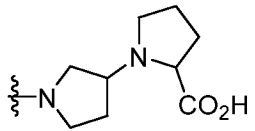
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

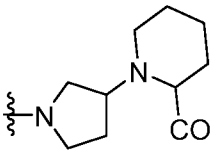
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

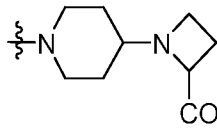
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

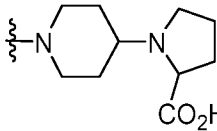
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

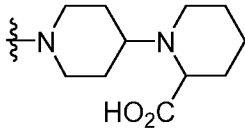
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

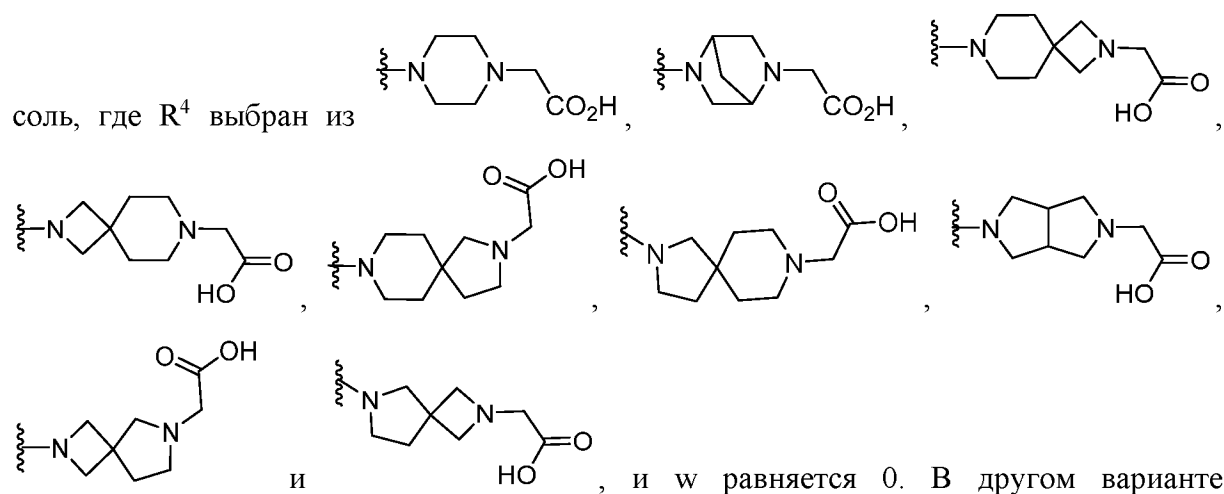
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

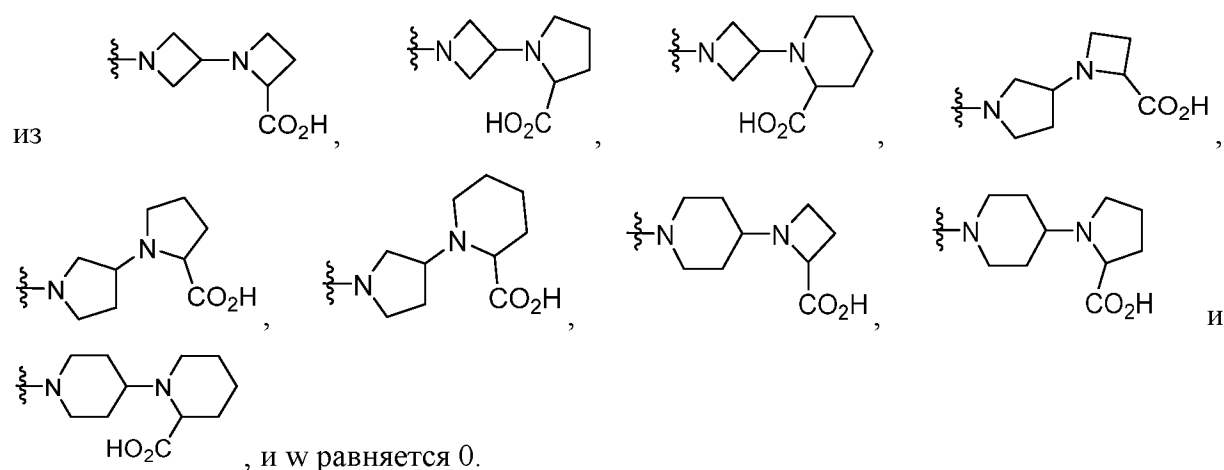
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

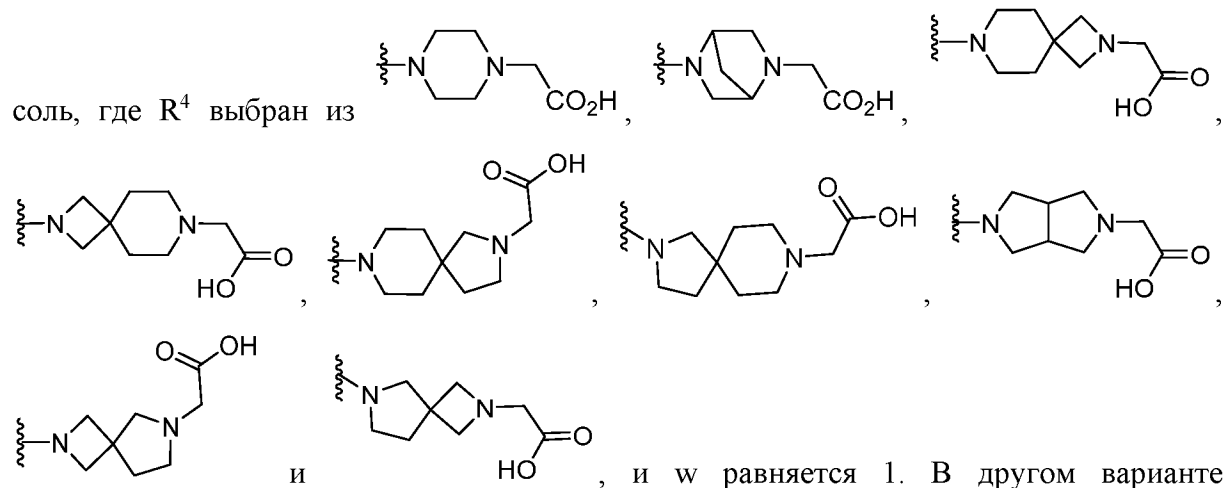
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

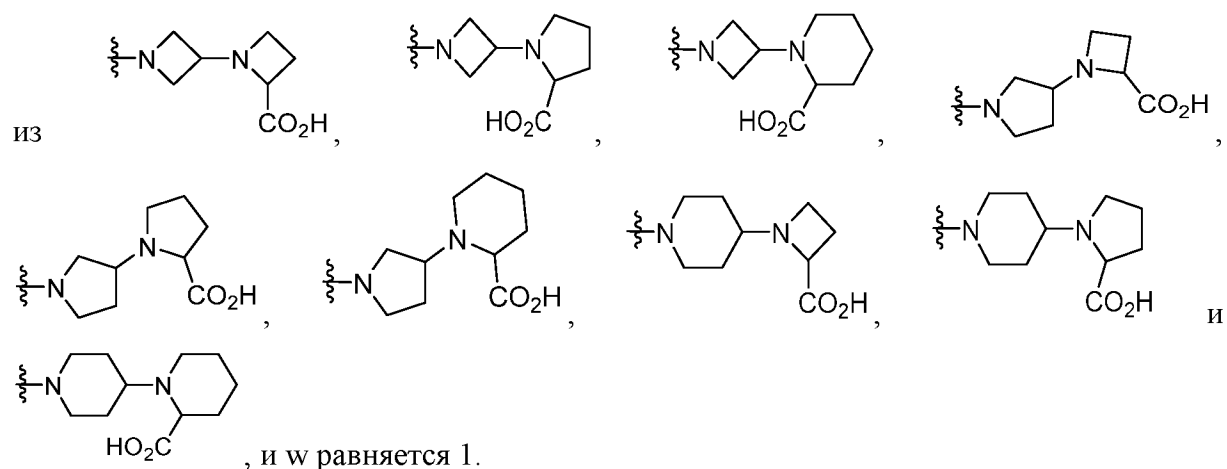


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

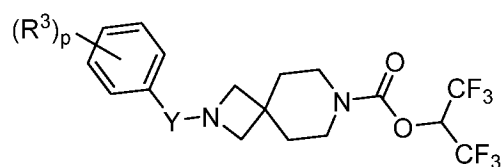


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где w равняется 1, и R^3

представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой -SF₅. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 1, и R^3 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *w* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (II):



формула (II),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, где $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ и $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})$ (C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})$ (C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ и $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Y* представляет собой $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Y* представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ и $-\text{OR}^7$; где $-\text{C}_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами,

выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R³ представляет собой независимо выбранные галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил), -NR⁵R⁶, -OR⁷, -CO₂R⁸ и -C(O)NR⁸R⁹. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила -NR⁵R⁶ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила, -NR⁵R⁶ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R³ независимо выбран из галогена, -NR⁵R⁶ и C₁₋₆галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R³ представляет собой галоген, и один R³ представляет собой -NR⁵R⁶. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R³ представляет собой галоген, и один R³ представляет собой -NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R¹⁰. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R³ представляет собой галоген, и один R³ представляет собой -NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R³ представляет собой галоген, и один R³ представляет собой -NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, замещенное

одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное

кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один

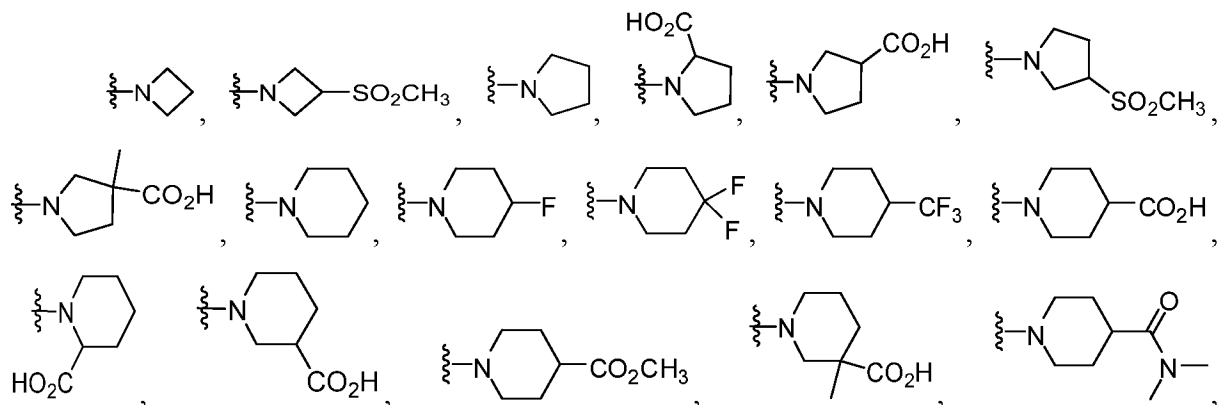
R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

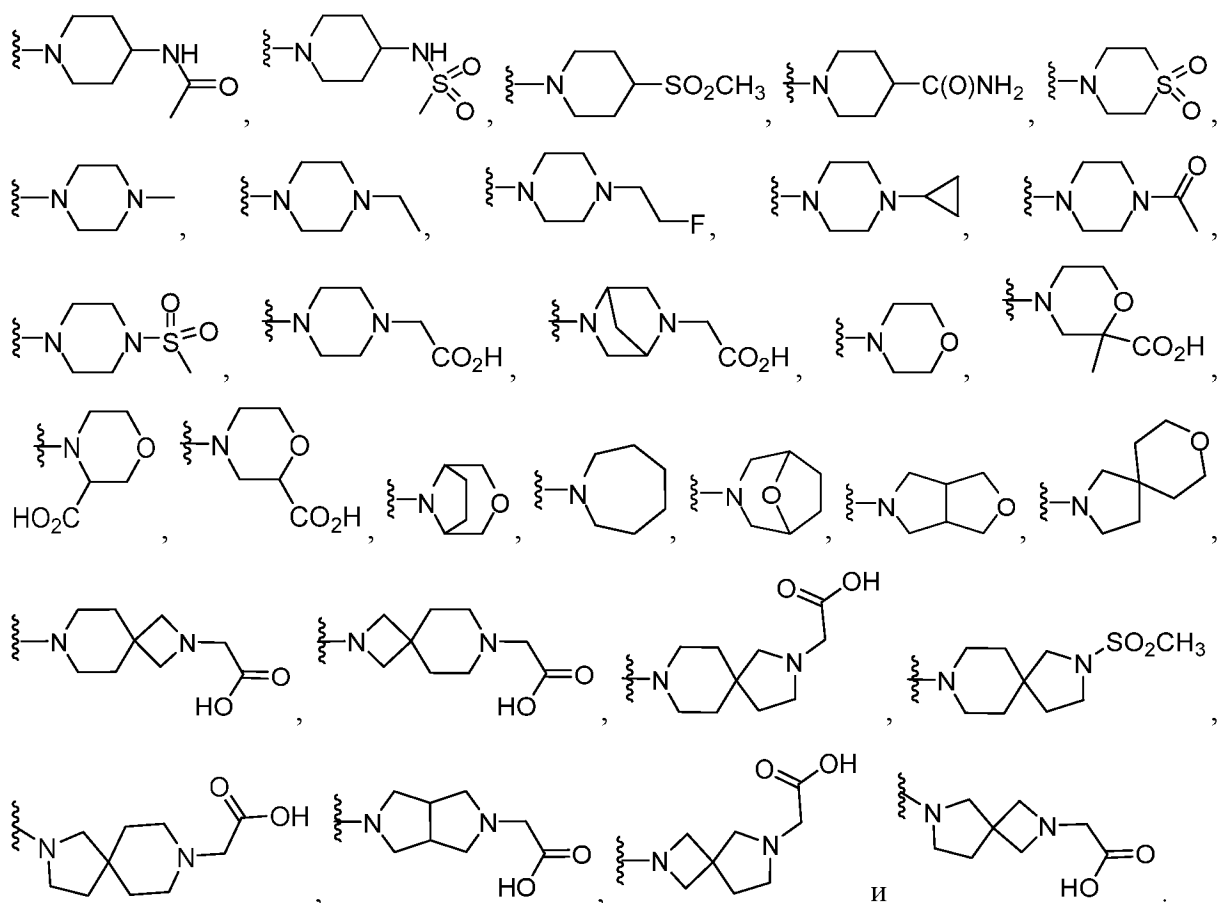
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3

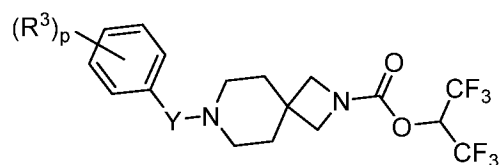
представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из





В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (III):



формула (III),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, где $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-C(O)-$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль, где p равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 представляет собой независимо выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6}

$\text{C}_6\text{галогеналкила}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкила}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ и $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкила}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{2-9}\text{гетероциклоалкильное}$ кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное $\text{C}_{2-9}\text{гетероциклоалкильное}$ кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{2-9}\text{гетероциклоалкильное}$ кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют $\text{C}_{2-9}\text{гетероциклоалкильное}$ кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ и $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется

2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p

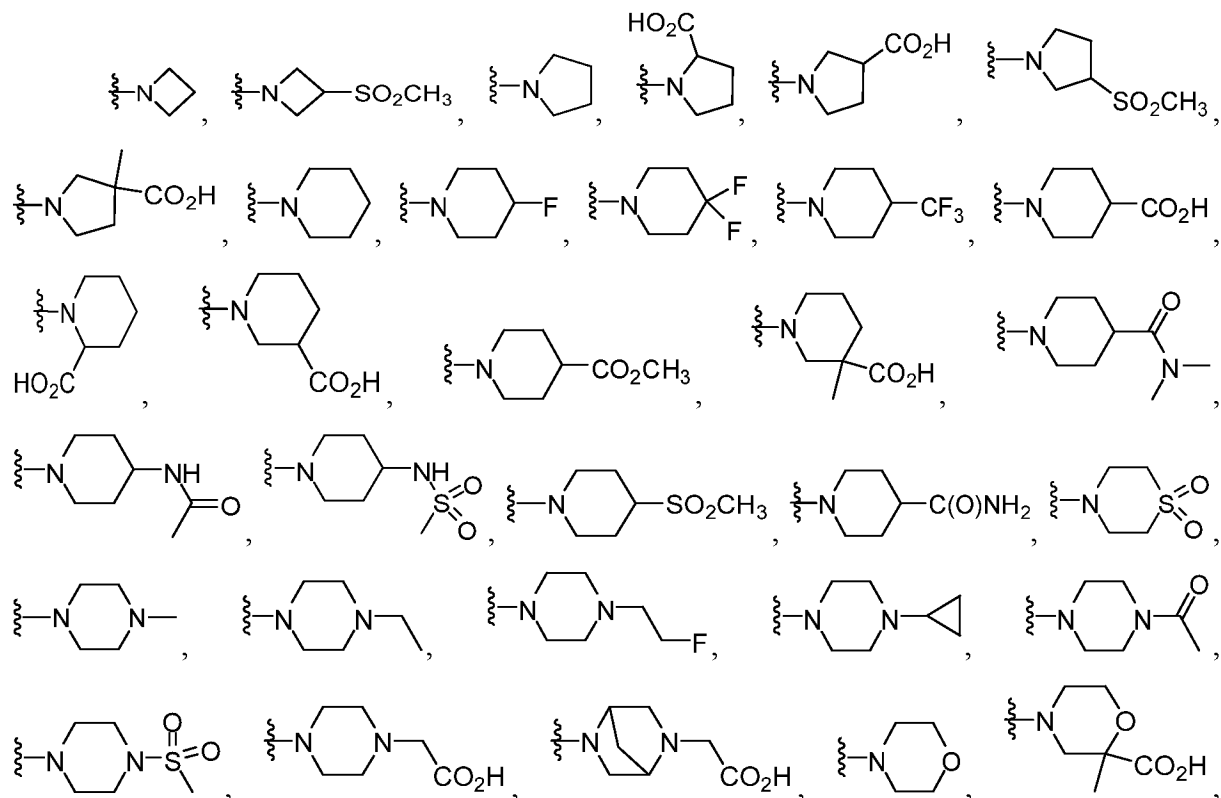
равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

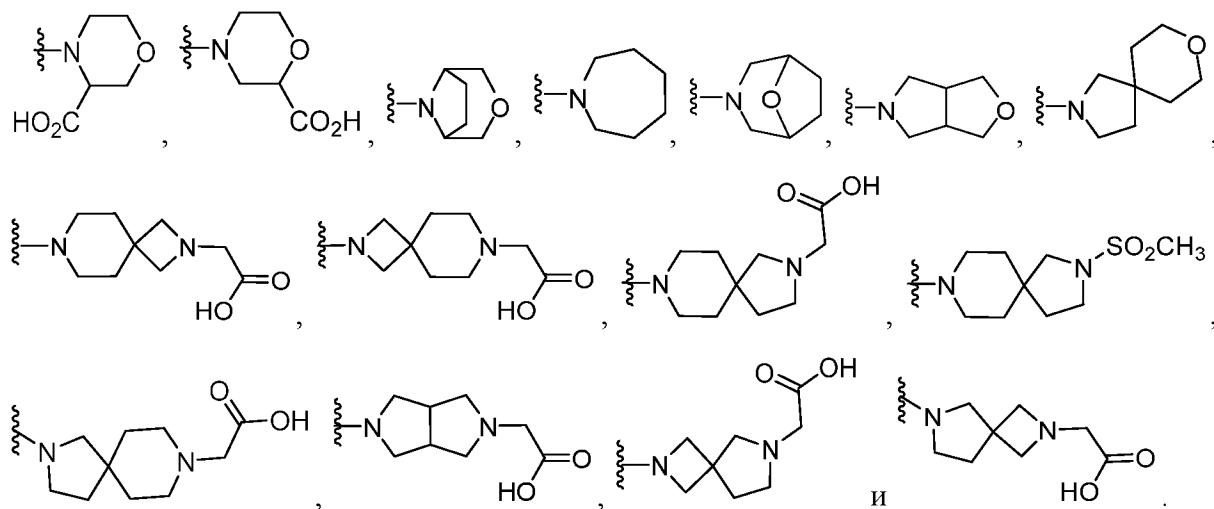
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, -

C_{1-6} алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом

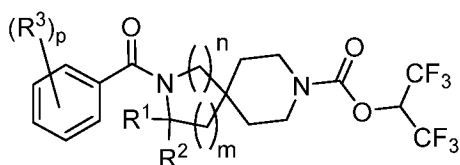
варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (III) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из





В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (IV):



формула (IV),

где

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0.

2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 представляет собой независимо выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-}

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой -

NR^5R^6 , где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-\text{Cl}$, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-\text{Cl}$, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-\text{Cl}$, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется

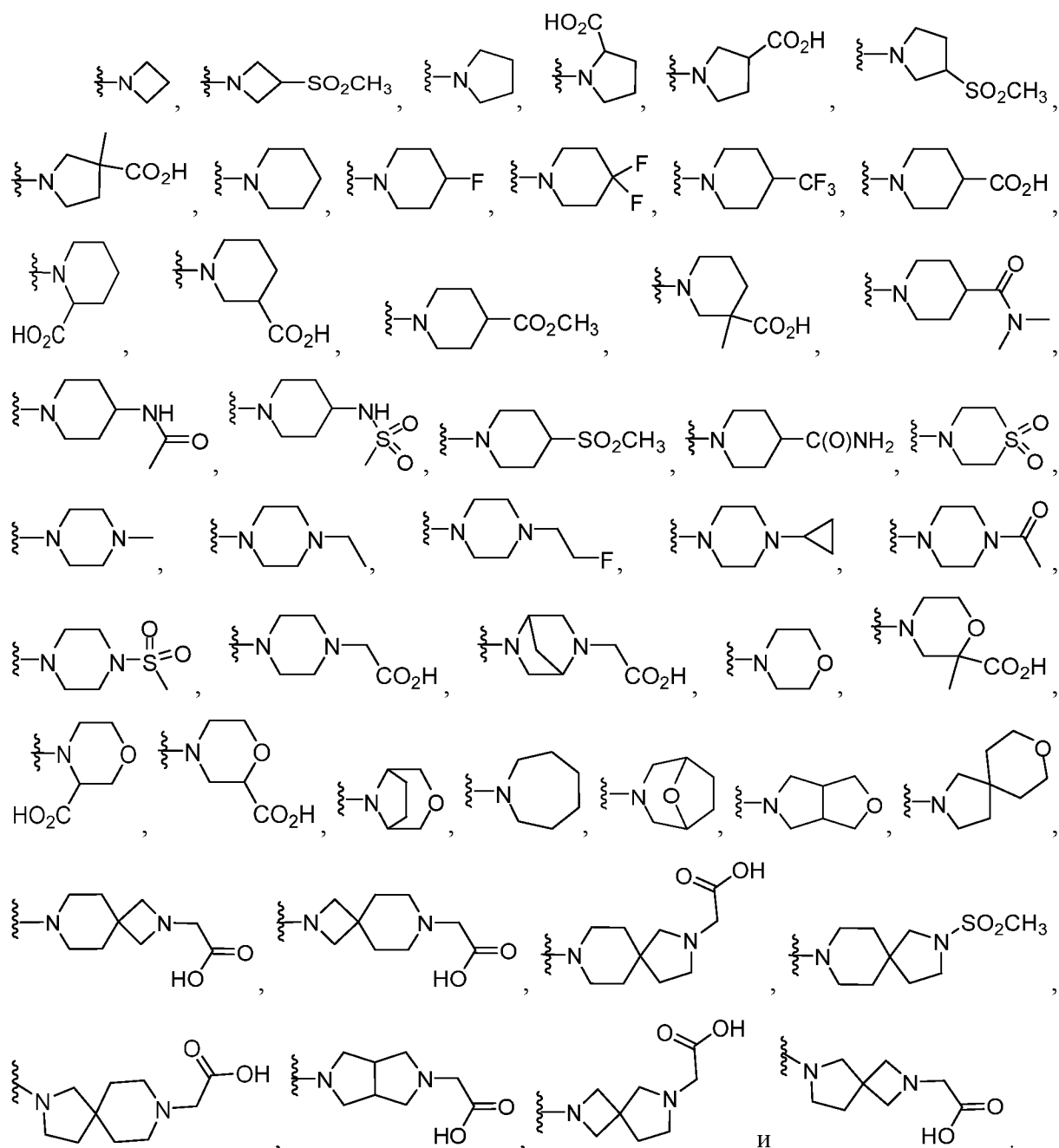
2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

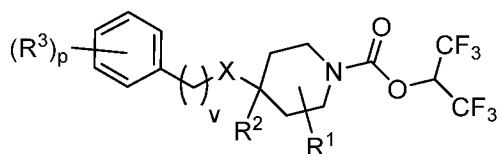
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (IV) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (V):



формула (V),

где

X представляет собой -O- или -N(R¹¹)-;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -C≡C-, C₁₋₆алкил-CO₂H, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆аминоалкила, C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил), C₁₋₉гетероарила, -SF₅, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -CO₂R⁸ и -C(O)NR⁸R⁹, где C₃₋₈циклоалкил, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил) и C₁₋₉гетероарил необязательно замещены одним или двумя R⁴; или два смежных R³ образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, где C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R⁴;

каждый R⁴ независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, оксо, -CN, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ и -NR⁹SO₂R⁸;

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆аминоалкила, C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил), -C₁₋₆алкил-C(O)(C₂₋₉гетероциклоалкил), C₂₋₉гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₁₋₉гетероарила; или R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R¹⁰;

каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆аминоалкила, C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆алкил(C₂₋₉гетероциклоалкил), -C₁₋₆алкил-C(O)(C₂₋₉гетероциклоалкил), -C₁₋₆алкил-CO₂H, C₂₋₉гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₁₋₉гетероарила, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил и C₁₋₉гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CO₂H и CO₂NH₂;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₁₋₉гетероарила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂₋₉гетероциклоалкильное кольцо, необязательно

замещенное одной или двумя группами, выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CO₂H и CO₂NH₂;

каждый R¹⁰ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, оксо, -CN, -CO₂R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -NR⁹C(O)R⁸ и -NR⁹SO₂R⁸;

R¹¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, -C(O)-C₁₋₆алкил или -CH₂CO₂H;

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-, и R¹¹ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-, и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-, и R¹¹ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-, и R¹¹ представляет собой -C(O)-C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-, и R¹¹ представляет собой -CH₂CO₂H.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

соль, где p равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 представляет собой независимо выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер,

N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_2 -гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_2 -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_2 -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_1 -алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_2 -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_2 -гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_2 -гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте

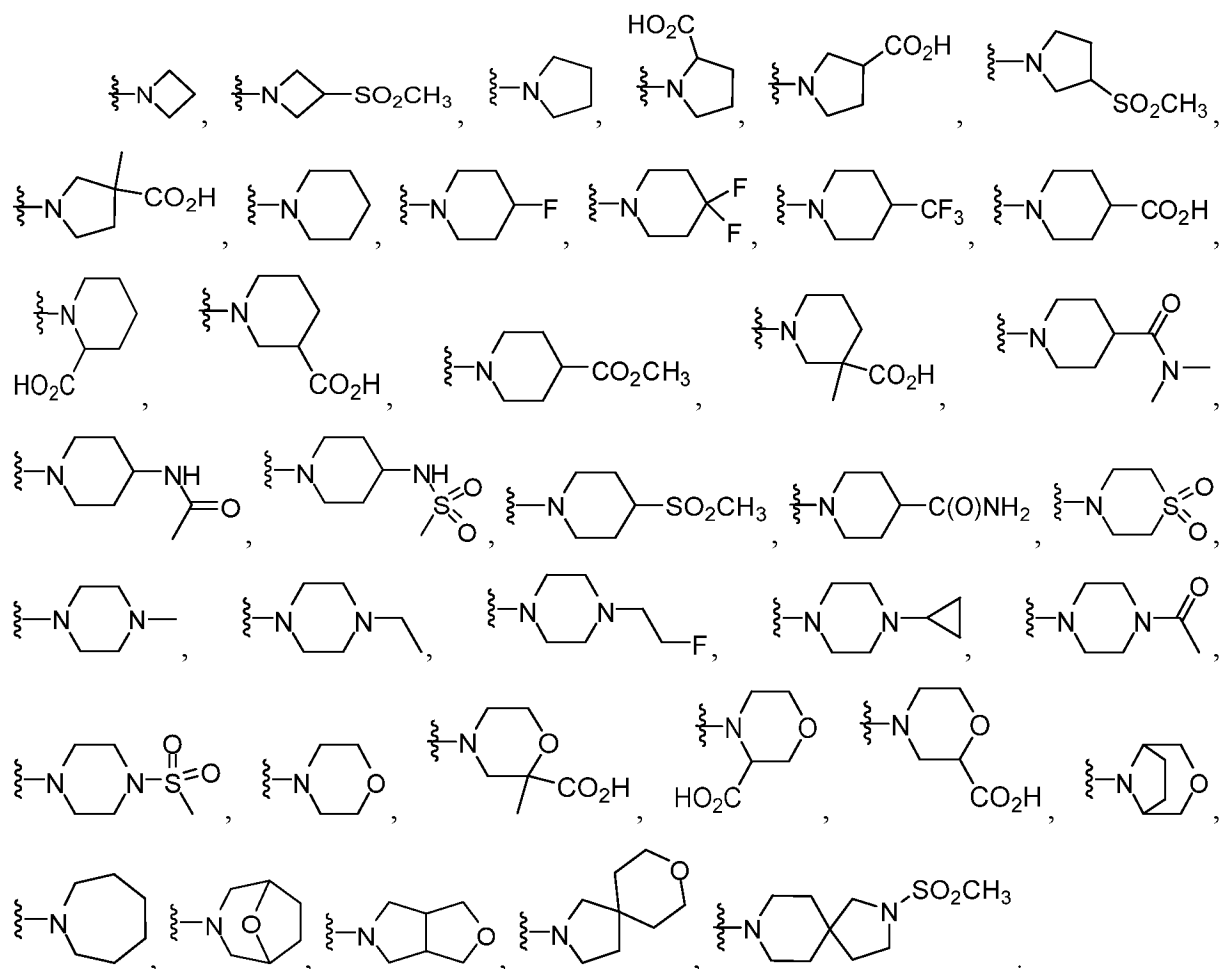
осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное

кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

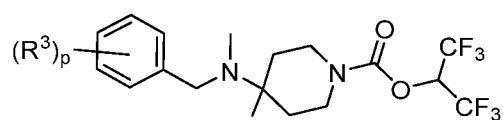
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3

представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Va):



формула (Va),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C\equiv C-$, C_{1-6} алкил- CO_2H , галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 , или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или

его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, -CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, - C_{1-6} алкил(гетероциклоалкил), -SF₅, -NR⁵R⁶ и -OR⁷; где - C_{1-6} алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 представляет собой независимо выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, - C_{1-6} алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), -NR⁵R⁶, -OR⁷, -CO₂R⁸ и -C(O)NR⁸R⁹. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, -NR⁵R⁶ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, -NR⁵R⁶ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется

2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой -Cl, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} .

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой

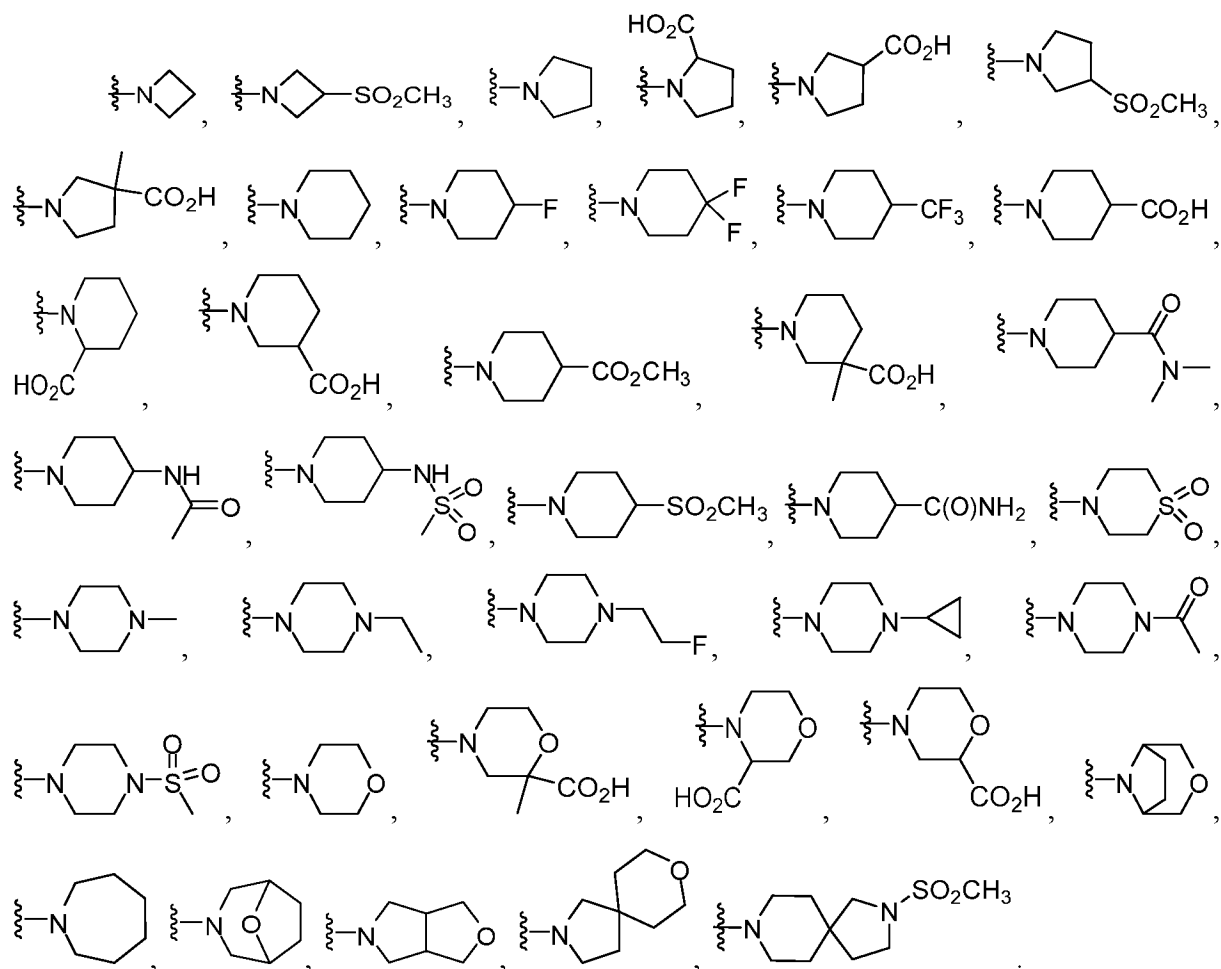
$-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

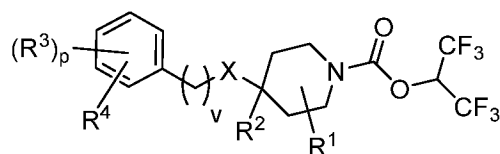
соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_1 -алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₂-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (V'):



формула (V'),

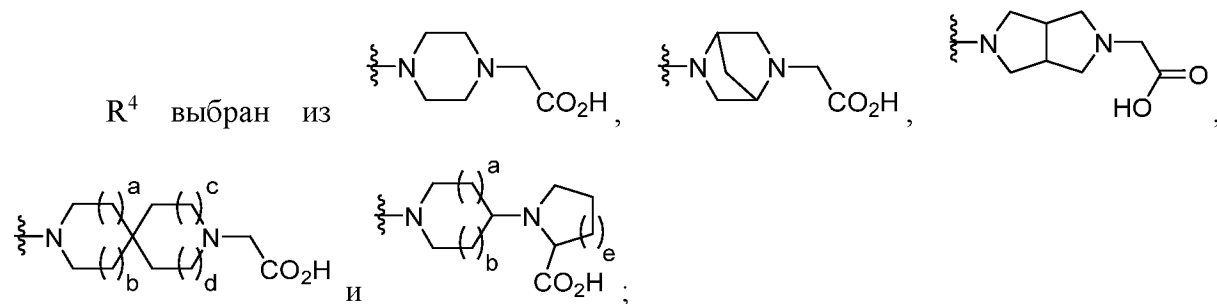
где

X представляет собой -O- или -N(R¹¹)-;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

каждый R³ независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, -SF₅, -OR⁷ и -C(O)NR⁸R⁹;



каждый R⁷ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и -C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила и C₃₋₈циклоалкила;

R¹¹ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

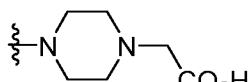
v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

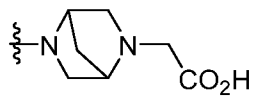
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R¹¹)-. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (V') или его

соль, где p равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 4.

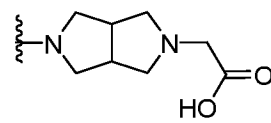
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



соль, где R⁴ представляет собой  CO₂H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой

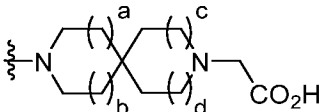


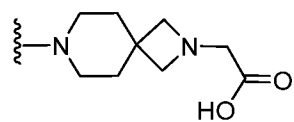
формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



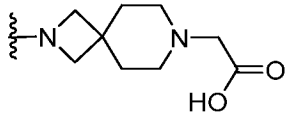
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой NO_2 . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват,

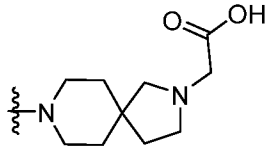
гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

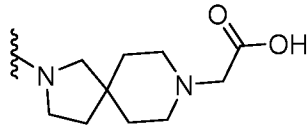
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

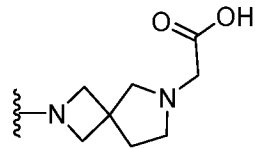


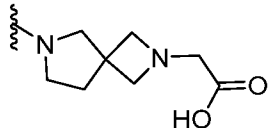
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

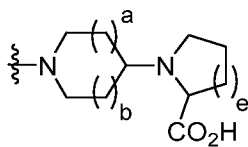
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

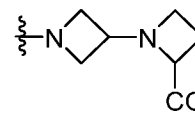
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват,

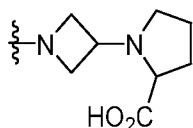
гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴



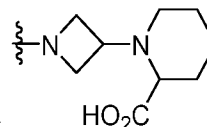
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



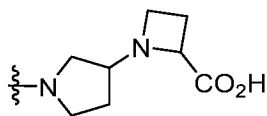
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴



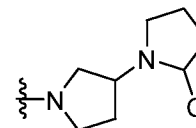
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



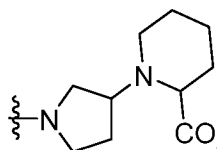
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴



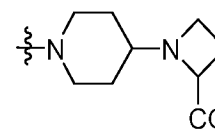
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



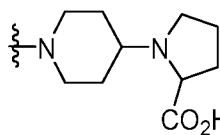
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴



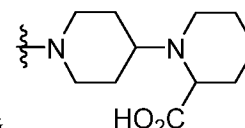
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой CO₂H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

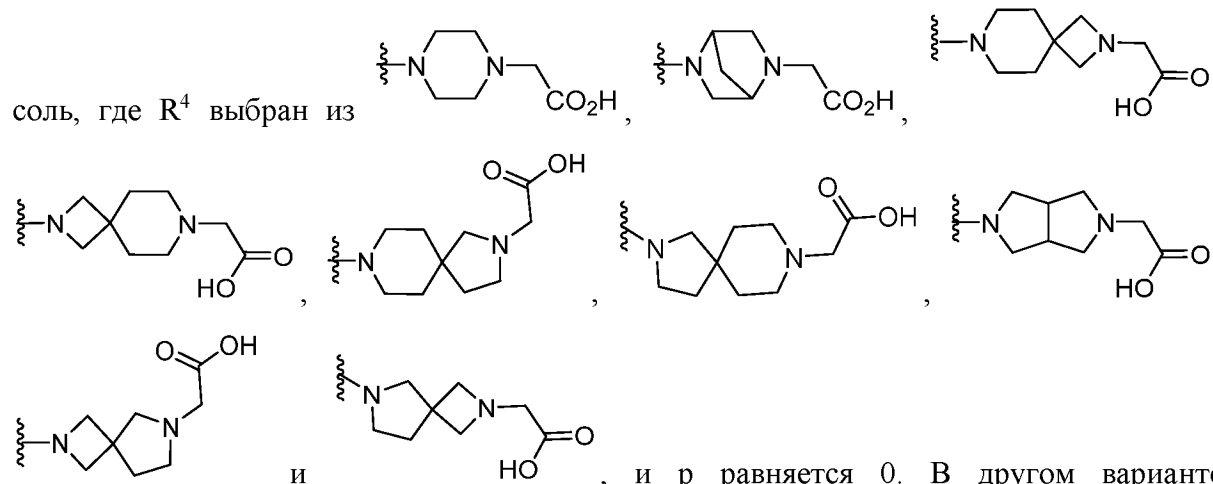


представляет собой CO_2H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

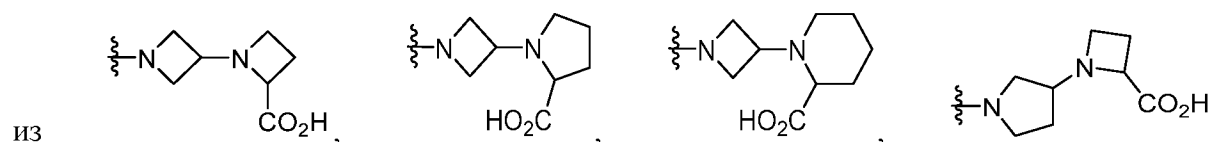


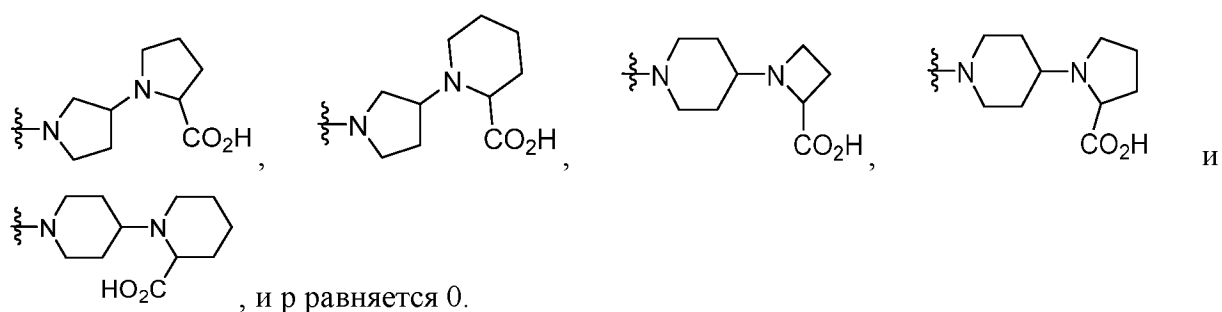
фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

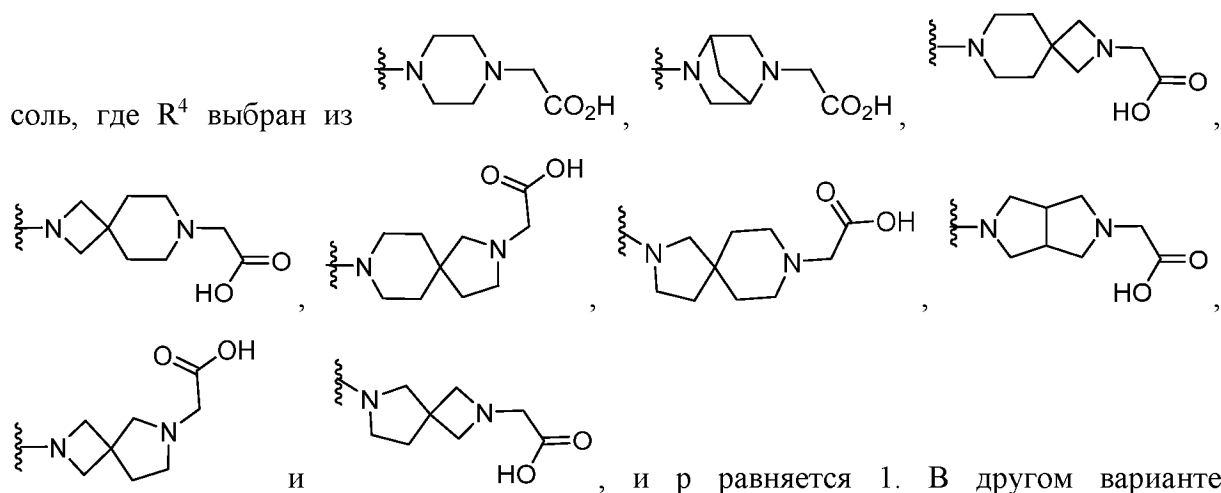


и NO , и p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

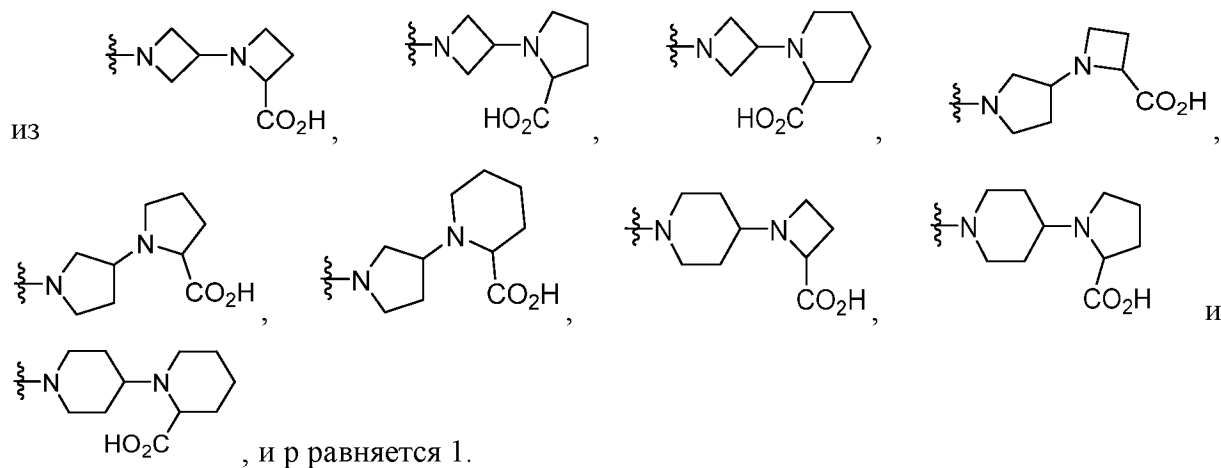




В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран



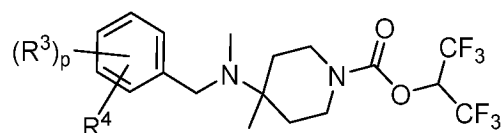
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его

[illegible]

формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{3-8} циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (V') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

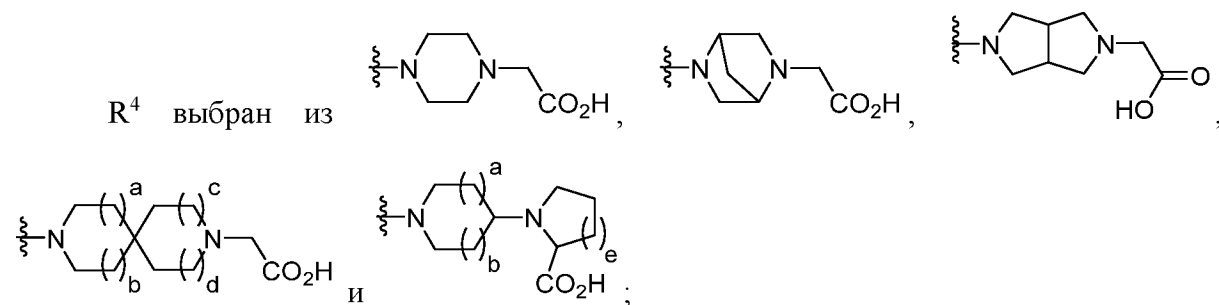
В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (Va'):



формула (Va'),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^7$ и $-C(O)NR^8R^9$;



каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

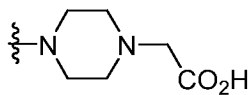
e равняется 0, 1 или 2; и

p равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

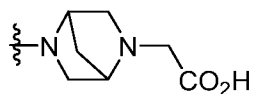
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

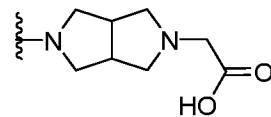


соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

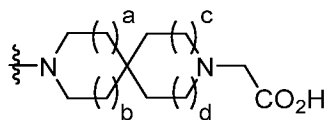


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



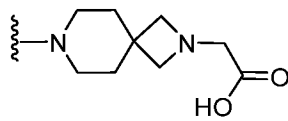
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



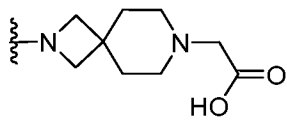
соль, где R^4 представляет собой

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4



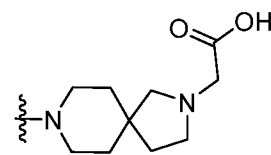
представляет собой

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



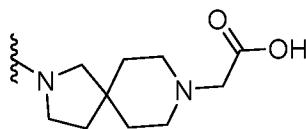
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

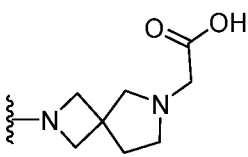


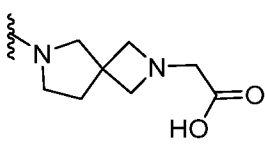
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

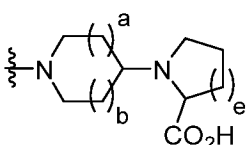
соль, где R^4 представляет собой

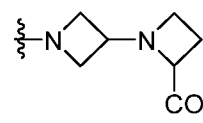


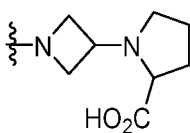
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

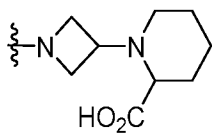
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

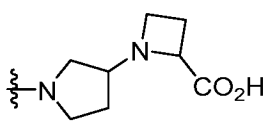
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

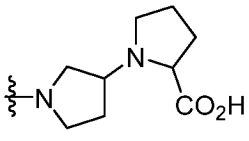
соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

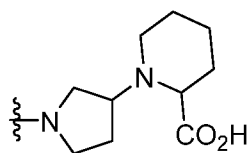
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4

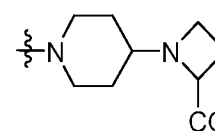
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

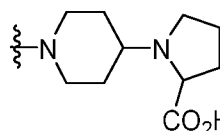
соль, где R^4 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



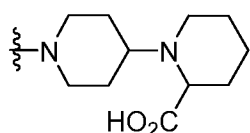
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



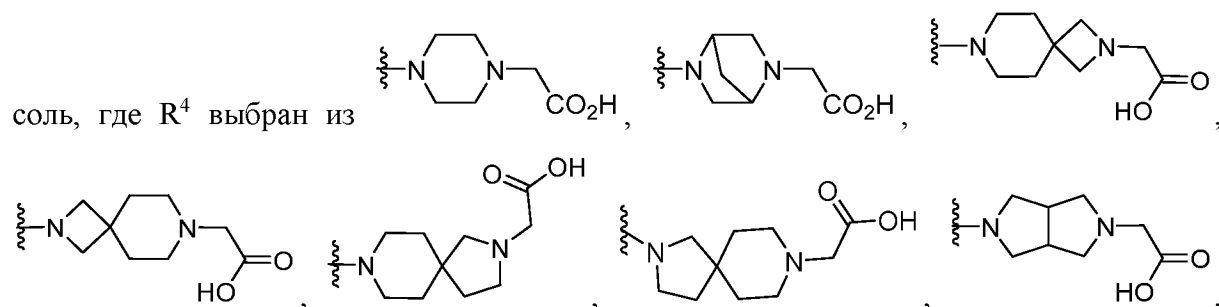
фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

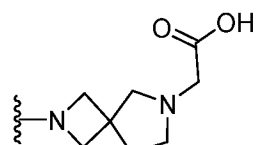
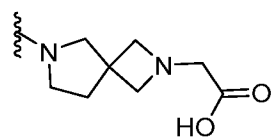


соль, где R^4 представляет собой В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

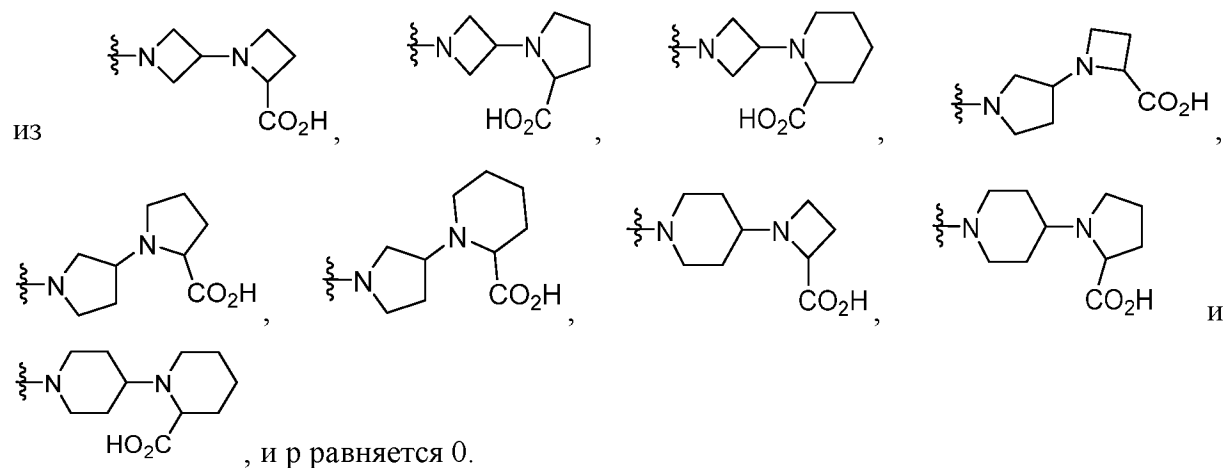


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

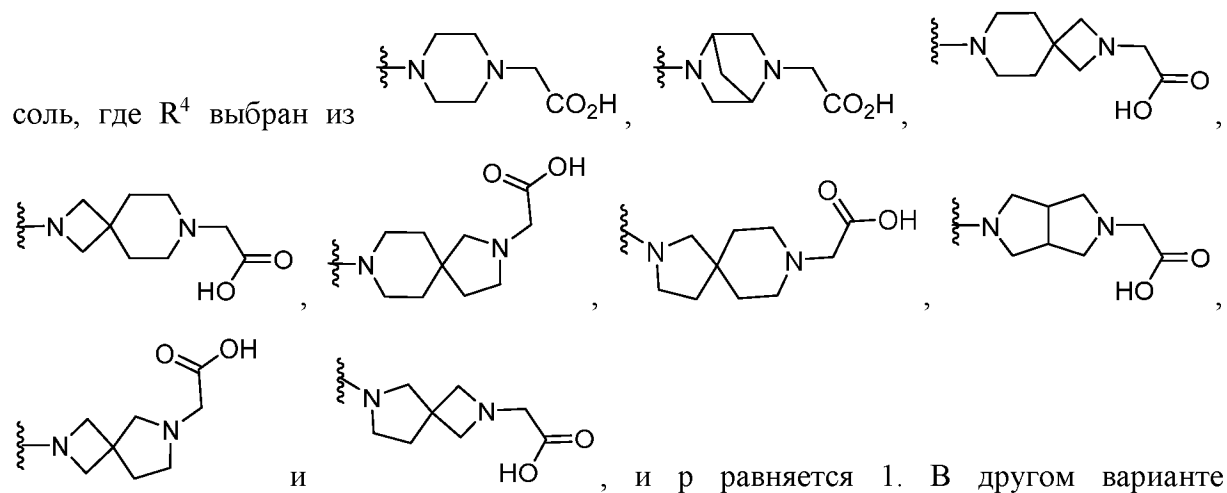



 и
 , и r равняется 0. В другом варианте

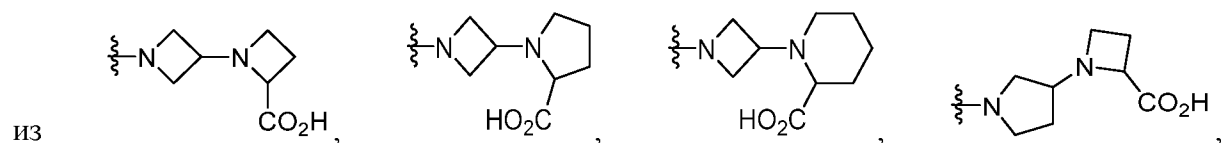
осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран

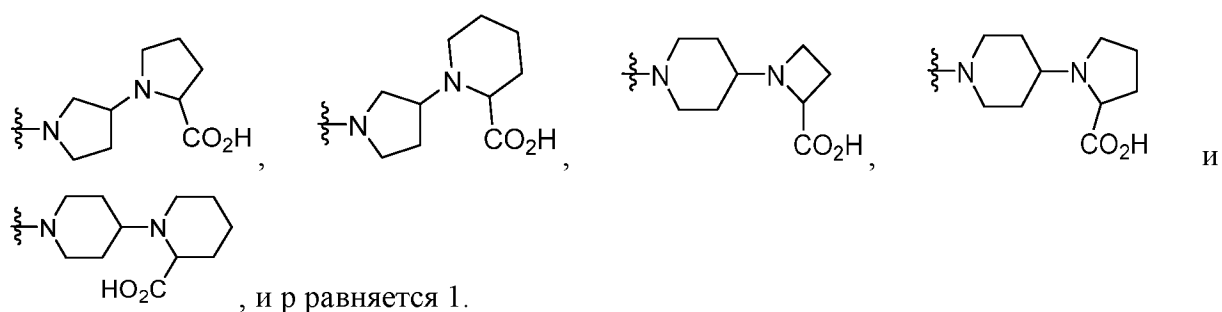


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран



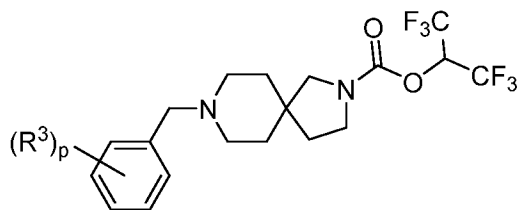


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из галогена и C₁₋₆галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{SF}_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_3 -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Va') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VI):



формула (VI),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 4.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, -CN, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, - C_{1-6} алкил(гетероциклоалкил), -SF₅, -NR⁵R⁶ и -OR⁷; где - C_{1-6} алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 2, и каждый R^3 представляет собой независимо выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, - C_{1-6} алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), -NR⁵R⁶, -OR⁷, -CO₂R⁸ и -C(O)NR⁸R⁹. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его

сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом

варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой галоген, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} -алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-Cl$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} -гетероциклоалкильное кольцо,

замещенное $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-\text{CO}_2\text{H}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$, и один R^3 представляет собой $-\text{NR}^5\text{R}^6$. В

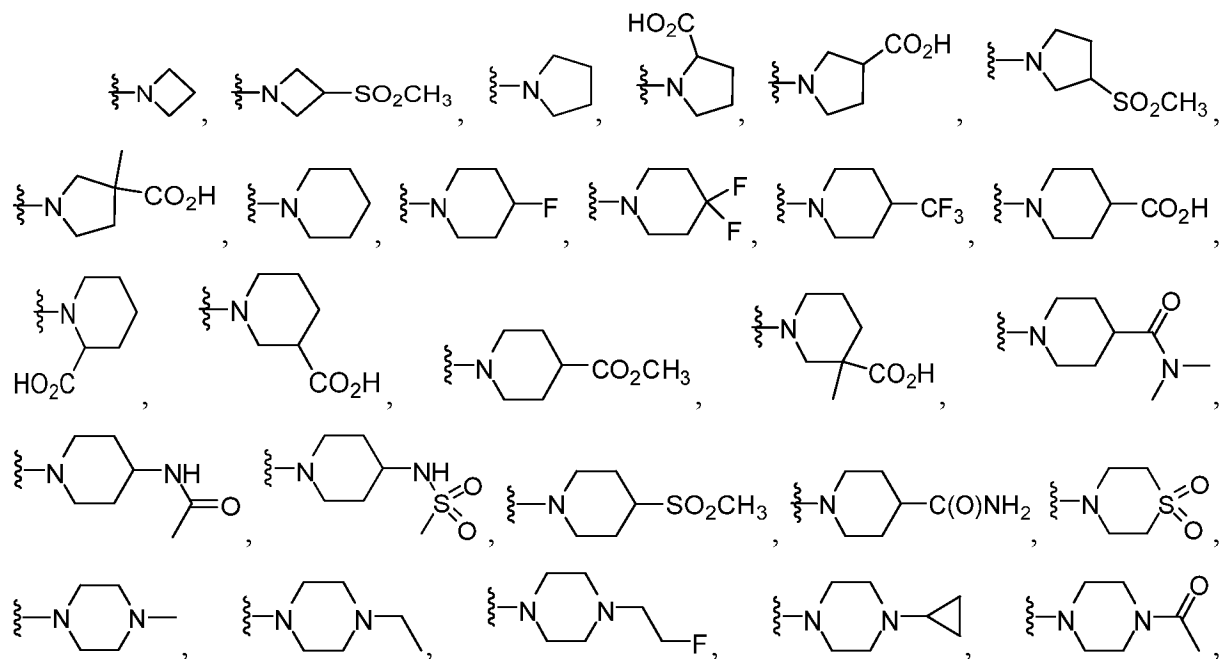
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, один R^3 представляет собой $-CF_3$, и один R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

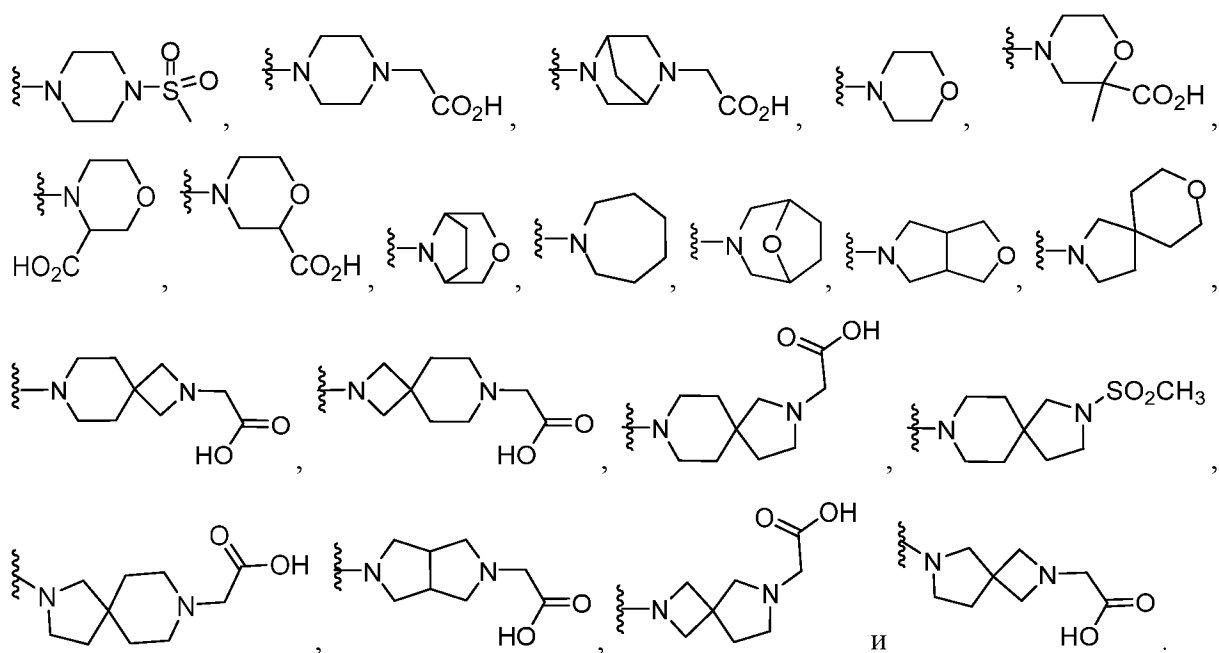
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил), $-SF_5$, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$; где $-C_{1-6}$ алкил(гетероциклоалкил) необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и оксо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват,

гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой выбранные галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 выбран из галогена, $-NR^5R^6$ и C_{1-6} галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется

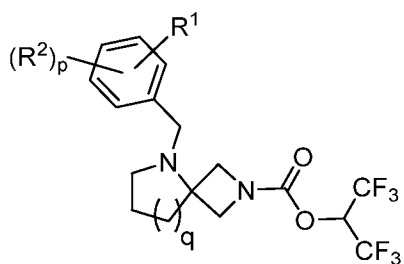
1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-NR^5R^6$, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное $-CO_2H$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VI) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



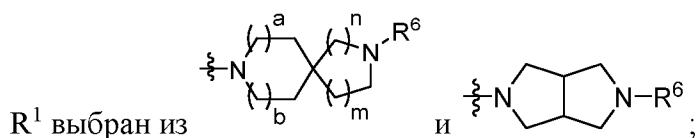


В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VII):



формула (VII),

где



R^1 выбран из

каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^3$ и $-C(O)NR^4R^5$;

каждый R^3 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

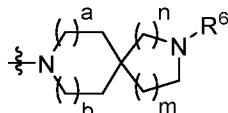
каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

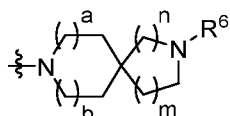
a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

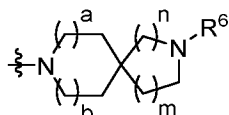
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



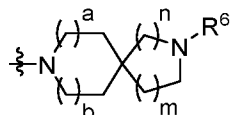
соль, где R^1 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



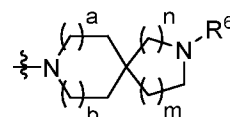
, а равняется 1, b равняется 1, m равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1



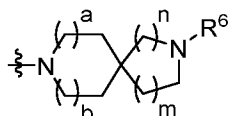
представляет собой , а равняется 1, b равняется 1, m равняется 0, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а равняется 1, b равняется 1, m равняется 2, и n равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

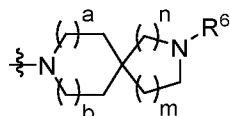


фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а равняется 0, b равняется 1, m равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1

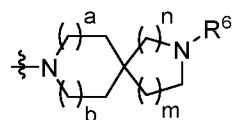


представляет собой , а равняется 0, b равняется 1, m равняется 1, и n равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII)

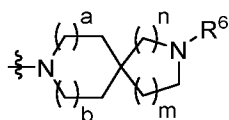
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а равняется 0, b равняется 1, m равняется 0, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

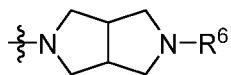


фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а равняется 0, b равняется 0, m равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1



представляет собой , а равняется 0, b равняется 0, m равняется 1, и n равняется 2.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



соль, где R^1 представляет собой .

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-CH_2CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

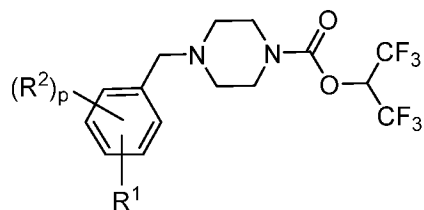
приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-C(O)CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой $-S(O)_2CH_3$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из C₁₋₆алкила, галогена, C₁₋₆галогеналкила, -SF₅ и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из галогена, C₁₋₆галогеналкила и -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ выбран из галогена и C₁₋₆галогеналкила. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *p* равняется 1, и R³ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат,

таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{SF}_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_3 -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$.

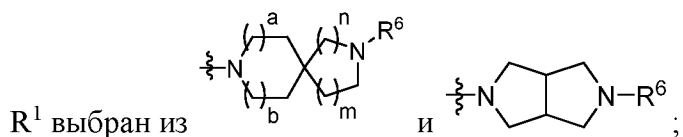
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой формулы (VIII):



формула (VIII),

где



каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^3$ и $-C(O)NR^4R^5$;

каждый R^3 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2; и

p равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

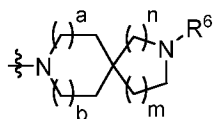
или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где q равняется 2.

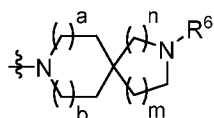
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 0, 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где r равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 3. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *r* равняется 4.

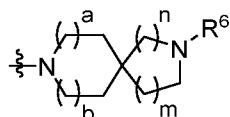
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



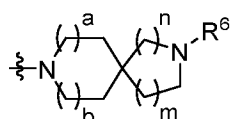
соль, где R^1 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



, а равняется 1, *b* равняется 1, *m* равняется 1, и *n* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1

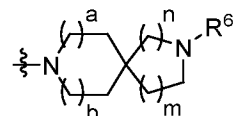


представляет собой , а равняется 1, *b* равняется 1, *m* равняется 0, и *n* равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

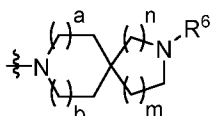


приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а равняется 1, *b* равняется 1, *m* равняется 2, и *n* равняется 0. В другом варианте осуществления представлено

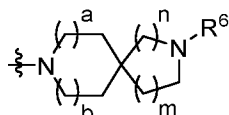
соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер



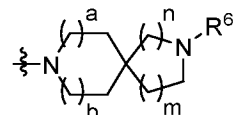
или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а a равняется 0, b равняется 1, m равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1



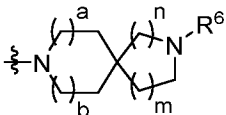
представляет собой , а a равняется 0, b равняется 1, m равняется 1, и n равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а a равняется 0, b равняется 1, m равняется 0, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

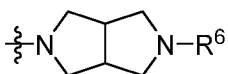


или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой , а a равняется 0, b равняется 0, m равняется 1, и n равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1



представляет собой , а a равняется 0, b равняется 0, m равняется 1, и n равняется 2.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

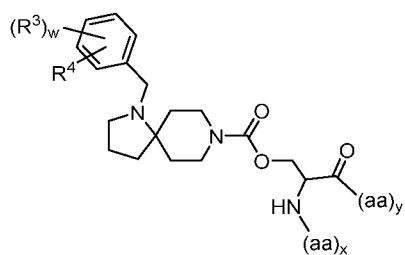


соль, где R^1 представляет собой .

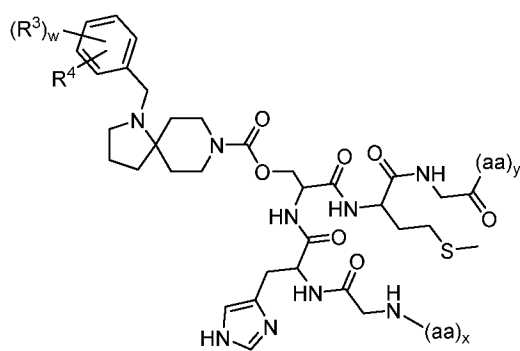
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-CN$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-SF_5$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-OCH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой C_3 -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 1, и R^3 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (VIII) или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где p равняется 2, и каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено

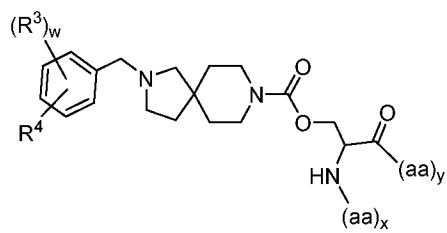


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ia), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

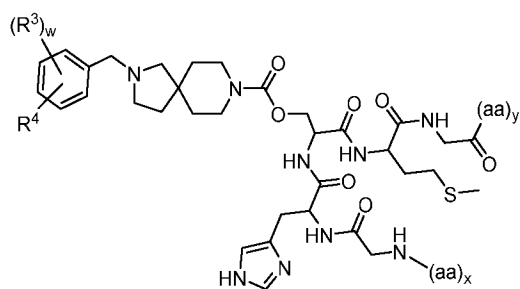


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ia), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

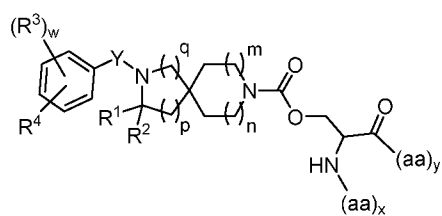


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ib), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

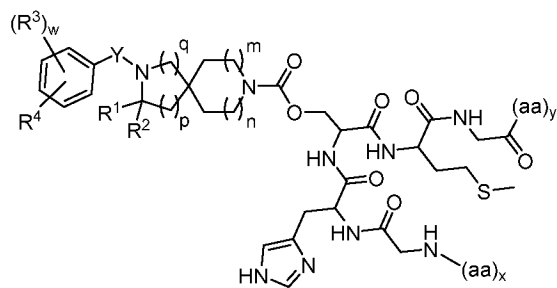


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ib), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

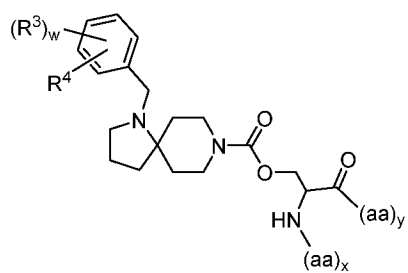


, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y , m , n , p , q и w определены в формуле (I'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

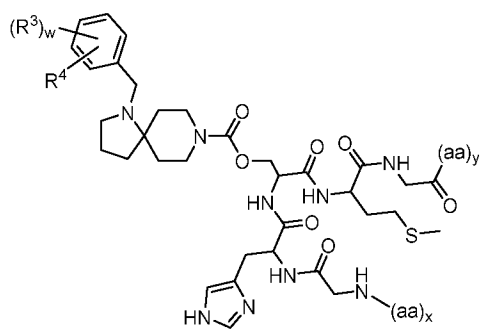


, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y , m , n , p , q и w определены в формуле (I'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

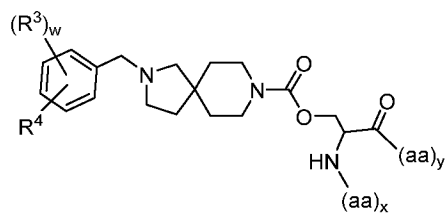


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ia'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

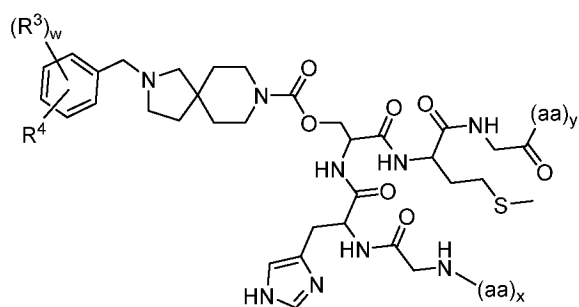


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ia'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

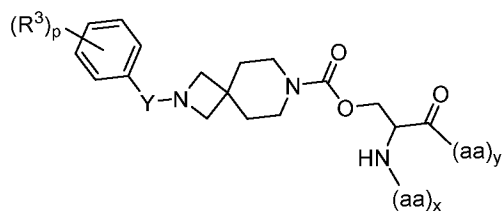


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ib'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

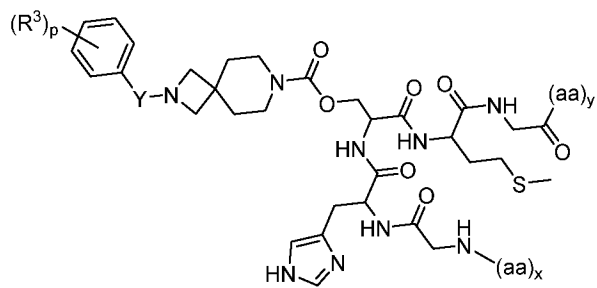


, где R^3 , R^4 и w определены в формуле (Ib'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

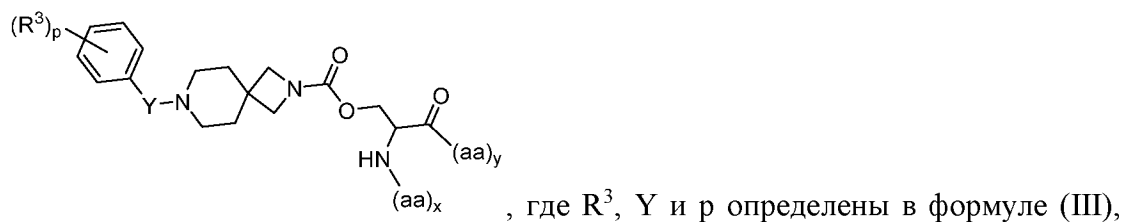


, где R^3 , Y и p определены в формуле (II), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

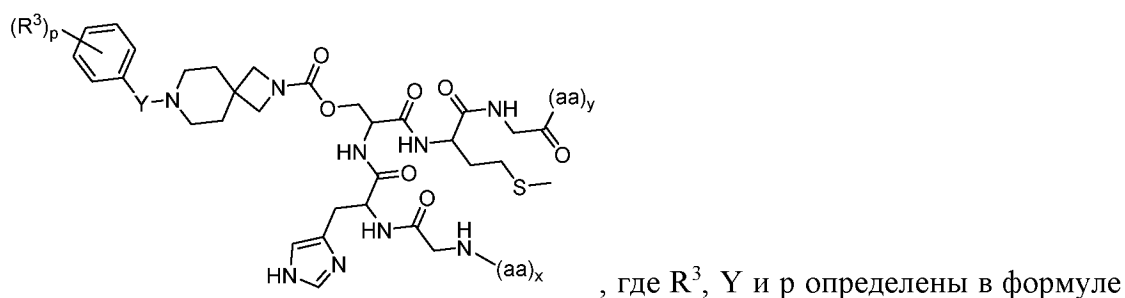


, где R^3 , Y и p определены в формуле (II), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

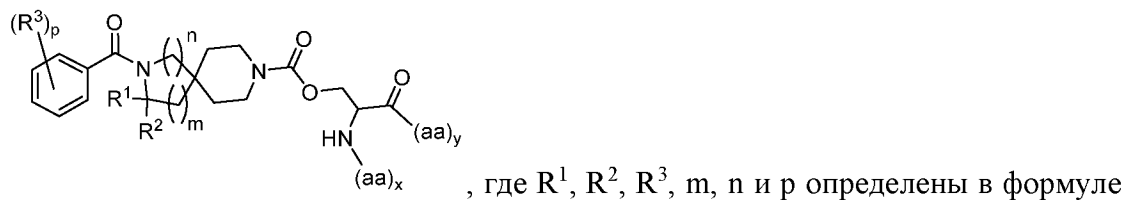


описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

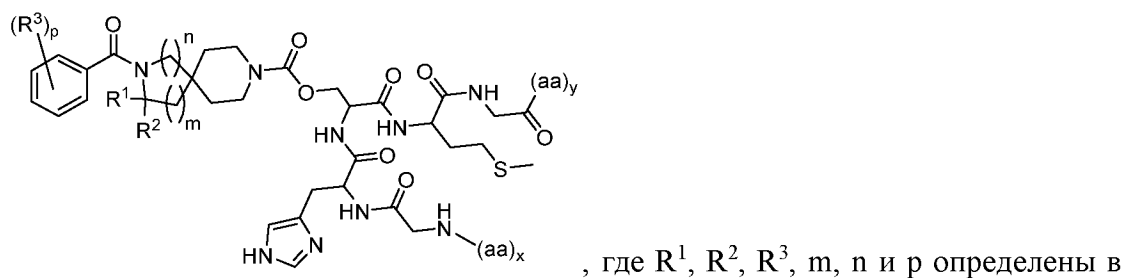


(III), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

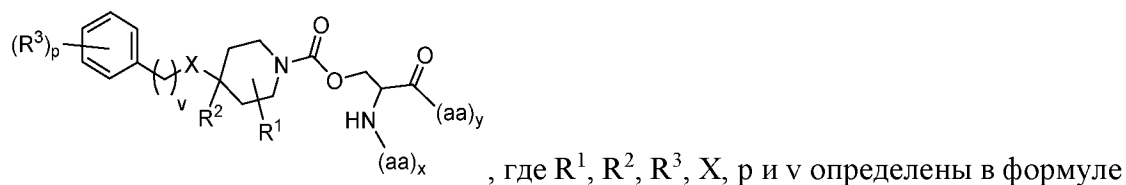


(IV), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

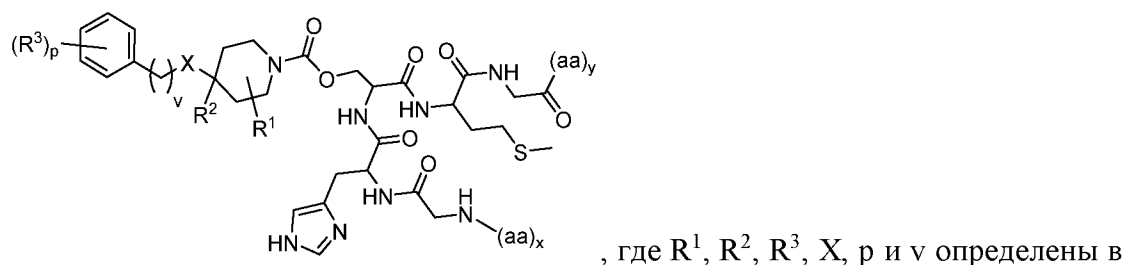


формуле (IV), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

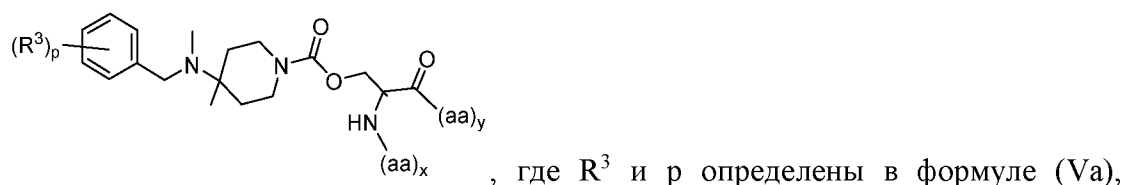


(V), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

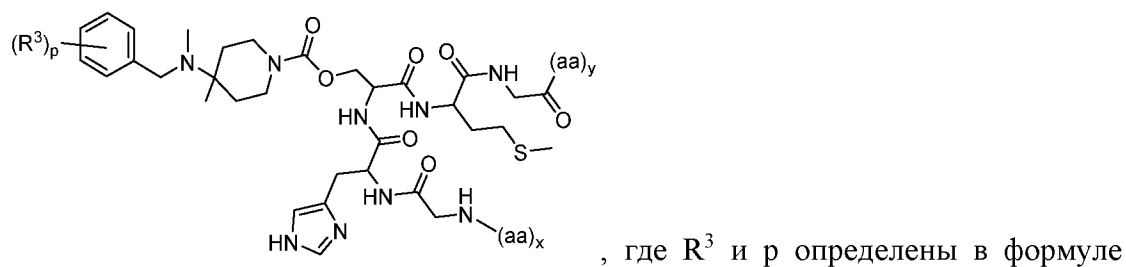


формуле (V), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

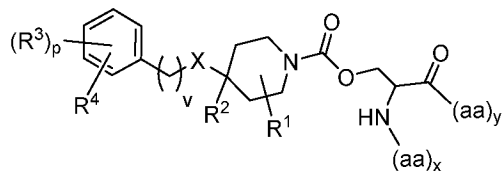


описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

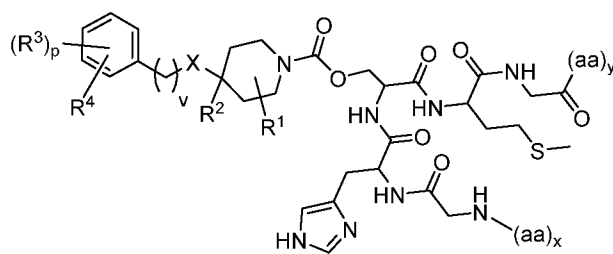


(Va), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

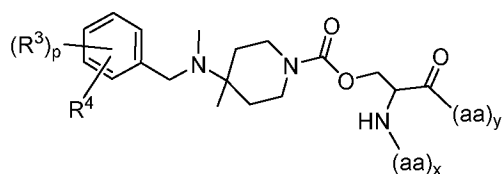


, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , p и v определены в формуле (V'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

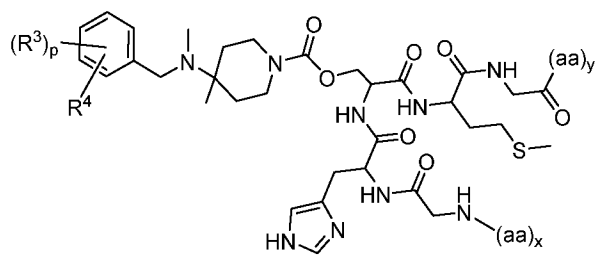


, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , p и v определены в формуле (V'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:



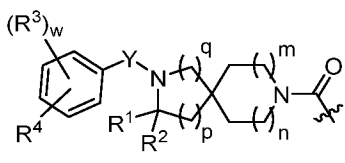
, где R^3 , R^4 и p определены в формуле (Va'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, характеризующееся структурой:

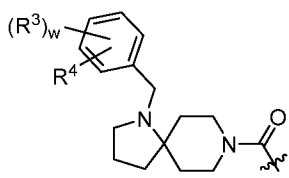


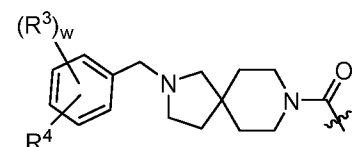
, где R^3 , R^4 и p определены в формуле (Va'), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

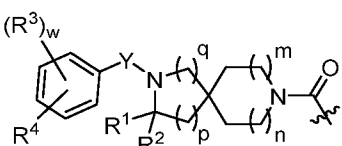
В данном документе описаны ингибиторы моноацилглицероллипазы (MAGL), характеризующиеся структурой формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII). В одном варианте осуществления ингибиторы MAGL являются ковалентными ингибиторами MAGL, т. е. соединения формул (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) вступают в реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина, содержащего остающуюся группу в формулах (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII); в таком варианте осуществления уходящую группу в формулах (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) удаляют из соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII). В дополнительном варианте осуществления ковалентные ингибиторы MAGL вступают в необратимую реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина.

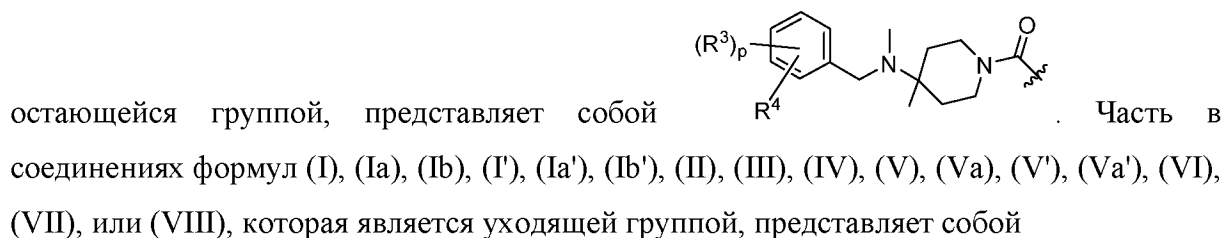
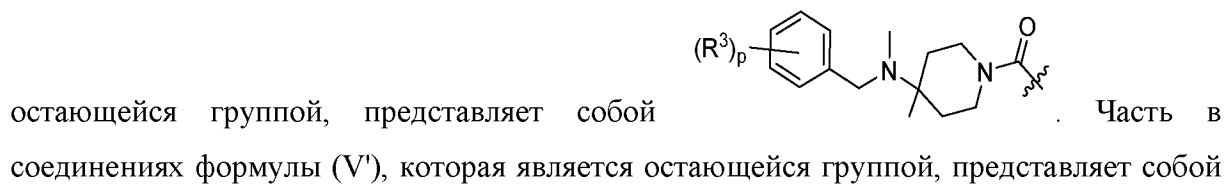
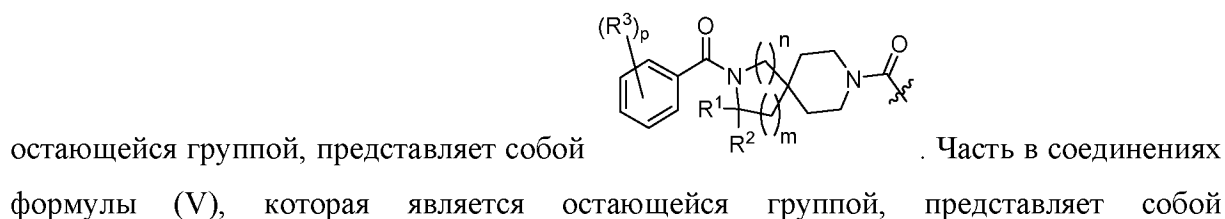
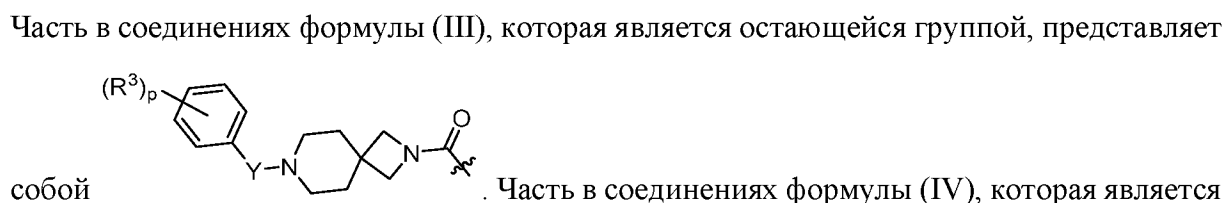
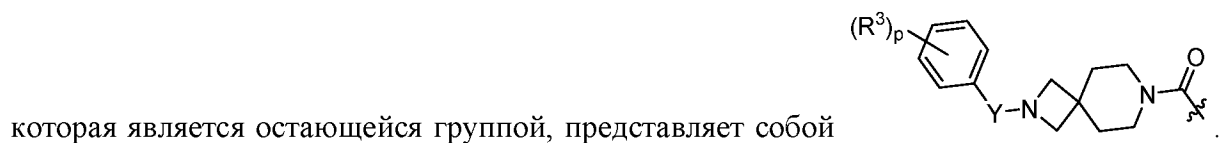
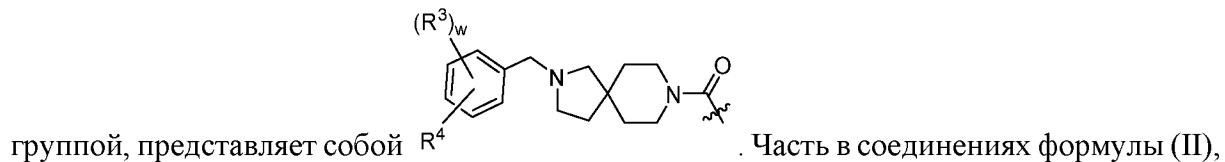
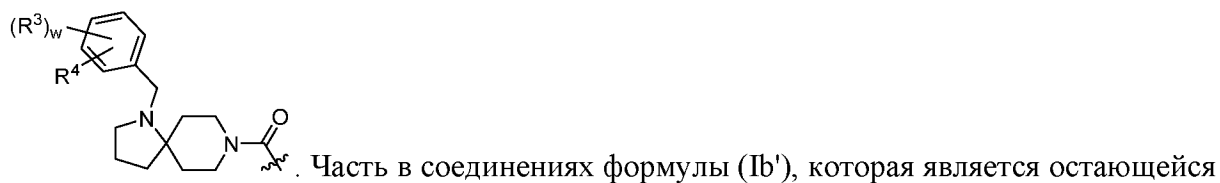
Часть в соединениях формулы (I), которая является остающейся группой,

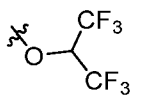
представляет собой  . Часть в соединениях формулы (Ia),

которая является остающейся группой, представляет собой  . Часть в соединениях формулы (Ib), которая является остающейся группой, представляет собой

 . Часть в соединениях формулы (I'), которая является

остающейся группой, представляет собой  . Часть в соединениях формулы (Ia'), которая является остающейся группой, представляет собой





Получение соединений

Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с известными методиками органического синтеза, используя коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из стандартных коммерческих источников, в том числе от Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, в том числе Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хопог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific, (Колумбия, Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, Калифорния), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, 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, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, 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. (редактор) "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.

Конкретные и аналогичные реагенты также можно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, присваиваемых Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны во многих общественных и университетских библиотеках, а также посредством баз данных, доступных онлайн (можно связаться с Американским химическим обществом, Вашингтон, округ Колумбия, для более подробной информации). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают под заказ на предприятиях химического синтеза, при этом многие из стандартных химических предприятий (например, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в данном документе, можно привести P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в данном документе

Изомеры

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (*E*-), и "zusammen-" (*Z*-) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения находятся в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры, соответствующие формулам, описанным в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр находится в *R*-конфигурации или в *S*-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предусмотренных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные на одной стадии получения, при смешивании или при взаимном превращении, являются пригодными в применениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров в результате хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем проведения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, значения температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционная способность и т. д.), и их разделяют с использованием таких различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно с помощью методик отделения/разделения,

основанных на отличиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с разделяющим средством, с помощью любого практического способа, который не приводит к рацемизации.

Меченые соединения

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными для анализа распределения в ткани лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшения необходимой дозы. В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемую

соль, сложный эфир, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, метят с помощью других способов, в том числе без ограничения с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящими кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Сольваты

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде сольватов. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как

вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты получают, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, в том числе без ограничения диоксана, тетрагидрофурана или метанола. Кроме того, соединения, предусмотренные в данном документе, находятся в несольватированной, а также в сольватированной формах. Как правило, для целей соединений и способов, предусмотренных в данном документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Пролечарства

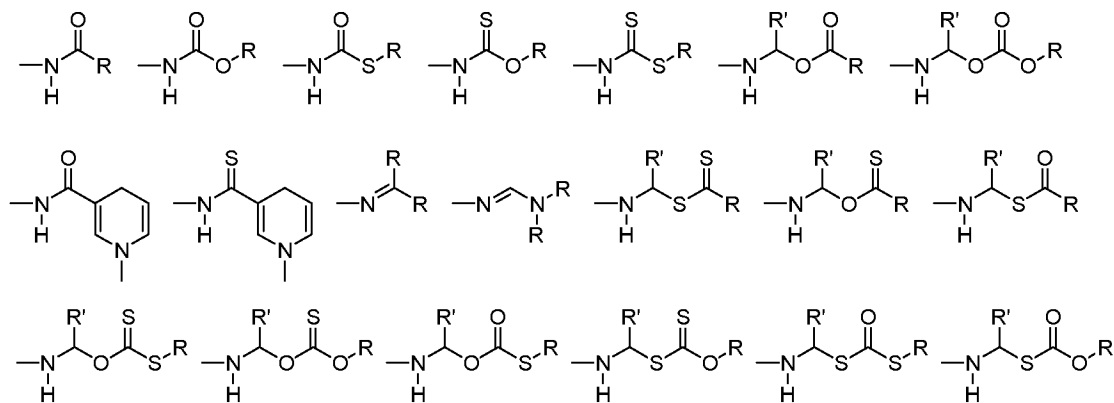
В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме пролекарства. Также в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связаны посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксигруппой или группой в виде остатка карбоновой кислоты в соединениях, описанных в данном документе. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон. В других вариантах осуществления пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связаны с соединением, описанным в данном документе.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данном документе, также включают без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-замещенные основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие свободные amino-, амидо-, гидроксо- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы являются дериватизованными в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все такие фрагменты пролекарств включают группы, включающие без ограничения функциональные группы в виде остатков простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

Пролекарства, содержащие гидроксигруппу, включают сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры серной кислоты, дисульфидсодержащие сложные эфиры, простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилоксикарбонилы, указанные в *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, 19, 115.

Пролекарства, которые являются производными амина, включают без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

В некоторых случаях участки в любых частях ароматического кольца подвержены различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей при ароматических кольцевых структурах уменьшает, сводит к минимуму или исключает данный метаболический путь.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанное в данном документе, вводят в виде химически чистого вещества. В других вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанное в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанное в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(-и) (или вспомогательное(-ые) вещество(-а)) является(являются) приемлемым(-и) или подходящим(-и), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т. е. субъекта) композиции.

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

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

фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Va) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (V') или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Va') или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (VII) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанное в данном документе, является практически чистым, то есть оно содержит менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как контаминирующие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

Такие композиции, описанные в данном документе, включают подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутривенного), вагинального,

офтальмологического или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, лечение которого осуществляют, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции составляют в виде стандартной дозы и/или составляют для перорального или подкожного введения.

Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент составляют, например, со стандартными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например, с водой, с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь на основе раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких предварительно составленных композиций как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композиция легко разделяется на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных 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 фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные средства. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют линию разлома или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или в их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (необязательно хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышевой части семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита или сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания композиции по настоящему изобретению с одним или несколькими подходящими, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, предусматривающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси таких веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в форме глазных капель для офтальмологического введения.

Композиции и соединения, раскрытые в данном документе, альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это обеспечивают путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления применяют неводную суспензию (например, с фторуглеродным пропеллентом). В некоторых вариантах осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие усилия сдвига на средство, которое приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии композиции по настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции по настоящему изобретению, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (виды Tween, виды Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин и аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, предусматривают композицию по настоящему изобретению в комбинации с одним или

несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые ресуспендируют в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные компоненты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого пациента, или суспендирующие средства или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Также рассматриваются фармацевтические составы для энтерального применения, содержащие раскрытое соединение, энтеросолюбильный материал и соответствующие им фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолюбильные материалы означают полимеры, которые являются по сути нерастворимыми в кислой среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) от желудка до толстой кишки и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. Значение pH в двенадцатиперстной кишке составляет приблизительно 5,5, значение pH в тощей кишке составляет приблизительно 6,5, и значение pH в дистальной подвздошной кишке составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы являются нерастворимыми, например, при pH до 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 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2,

приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолубильные материалы включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионат фталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового простого эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилат, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и некоторые коммерчески доступные энтеросолубильные дисперсные системы (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из указанных выше материалов является либо известной, либо легко определяемой *in vitro*.

Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанное в данном документе, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим при заболевании, подлежащем лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящие доза и схема лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без заболевания и/или выживаемость в целом, или уменьшение тяжести симптома). Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых

вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или больше.

Способы

В данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), где соединение представляет собой ингибитор MAGL. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), где соединение представляет собой селективный ингибитор MAGL. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL оценивается с помощью процедур, известных из уровня техники и/или описанных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), где соединение является селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), где соединение является в 10, 100 или 1000 раз более селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII) или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли. В некоторых вариантах осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли, где боль представляет собой нейропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли, где боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.

Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе рассмотрены способы лечения и/или предупреждения у пациента, нуждающегося в этом, нарушения, такого как одно или несколько из острой или хронической боли, боли, обусловленной раком костей, боли, обусловленной ревматоидным артритом, зуда, рвоты или тошноты, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, эпилепсии, язвы, индуцированной NSAID, опиоидной зависимости, марихуановой зависимости, никотиновой зависимости, травматического повреждения головного мозга, ишемии, ишемии почек, видов рака (например, раковые солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак яичников, саркома, меланома и/или рак предстательной железы); видов рака, таких как меланома, метастатические опухоли, видов рака почек или мочевого пузыря, рака головного мозга, видов рака желудочно-кишечного тракта (например, рак толстой кишки), лейкоза или гомеобластоза (например, миелоидный лейкоз, рак лимфатической системы или моноцитарный лейкоз), повреждения печени, повреждения легких, закрытых травм скелетных мышц, воспалительных расстройств и/или тревожных расстройств. Рассмотренные способы включают введение фармацевтически эффективного количества раскрытого соединения.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения, облегчения и/или предупреждения повреждения, обусловленного ишемией, например ишемией печени, или реперфузии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение раскрытого соединения. Способы лечения пациентов с нарушениями печени, обусловленными окислительным стрессом и/или повреждением вследствие воспаления, рассмотрены в данном документе, например, в данном документе рассмотрены способы лечения фиброза печени, перенасыщения железом и/или последствий кортикостероидной терапии, которая приводит к повреждению печени, у пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения хронической боли такой как боль, обусловленная воспалением, висцеральная боль, боль в спине, послеоперационная боль и боль, связанная с мигренью, остеоартритом или ревматоидным артритом.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы улучшения когнитивной функции у пациента, страдающего от синдрома Дауна или болезни Альцгеймера, предусматривающие введение эффективного количества раскрытого соединения. Примерами пациентов, страдающих от синдрома Дауна, являются пациенты детского возраста (например, пациенты в возрасте 0-11 лет, 0-18 лет, 0-6 лет или, например, 12-18 лет), взрослые пациенты (например, 18 лет или старше) или, например, пациенты старшего возраста, например, 18-40 лет, 20-50 лет). В некоторых вариантах осуществления такие пациенты также страдают от дополнительных когнитивного нарушения, и/или деменции, и/или припадков, которые в некоторых вариантах осуществления обусловлены выработкой простагландинов и/или бета-амилоида. Например, такие пациенты также страдают от или имеют один или несколько из следующих симптомов, ассоциированных с когнитивным нарушением на ранней, средней или поздней стадии: потеря способности разговаривать, ухудшение навыков общения, прогрессирующая потеря активности в повседневной жизни и таковые, которые включают психотическое поведение. В данном документе, например, представлен способ лечения пациента с синдромом Дауна или болезнью Альцгеймера с когнитивным нарушением, предусматривающий введение эффективного количества раскрытого соединения. Такие раскрытые способы приводят к улучшению когнитивных функций, например, измеренному с помощью набора тестов IQ или набора когнитивных

тестов, разработанных специалистами из Аризоны (например, измеренный с помощью набора когнитивных тестов, разработанных для применения в отношении индивидуумов с синдромом Дауна). Например, пациенты, подверженные лечению с применением раскрытого способа, характеризуются по меньшей мере одним из увеличенного объема памяти, улучшенной памяти или улучшенной речи. В некоторых вариантах осуществления такие раскрытые способы приводят к улучшению качества жизни пациента, измеренному по шкале адаптивного поведения после указанного введения.

В других вариантах осуществления предусмотрен способ для по меньшей мере частичного обеспечения пациента с синдромом Дауна нейропротектором (таким как раскрытые соединения), который приводит к задержке начала нейродегенерации или практически предотвращает нейродегенерацию. Введение пациенту осуществляют перед началом нейродегенерации и/или возникновением симптомов нейродегенерации. В данном документе рассмотрены способы лечения и/или улучшения относительно снижения когнитивных функций, увеличения продолжительности сна и/или улучшения качества сна и/или лечения PANDAS (педиатрических аутоиммунных психоневрологических расстройств, ассоциированных со стрептококковыми инфекциями) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающие введение раскрытого соединения.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII) или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом

варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического двигательного тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, ассоциированной с болезнью раздраженного кишечника, у пациента, нуждающегося в

этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, ассоциированной с болезнью Крона, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной раком, боли, обусловленной периферической нейропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита, функциональной диспепсии или спастичности, боли, нарушения сна или нарушения функции мочевого пузыря, ассоциированных с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной раком, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной периферической нейропатией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ устранения центральной боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV),

(V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения фибромиалгии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения спастичности, боли, нарушения сна или нарушения функции мочевого пузыря, ассоциированных с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной боли в груди у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте

осуществления представлен способ лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной диспепсии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления (IOP) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения глаукомы у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления представлен способ устранения зуда у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ синергического потенцирования активности опиоидных

анальгетиков у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидных анальгетиков, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ снижения острых побочных эффектов, ассоциированных с опиоидным анальгетиком, у пациента, лечение которого осуществляют с помощью опиоидного анальгетика, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Также в данном документе раскрыты способы лечения и/или предупреждения нарушения, такого как одно или несколько из острых или хронических боли и нейропатии, у пациента, нуждающегося в этом. Раскрытые способы включают введение фармацевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В определенных вариантах осуществления раскрытое соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (I'), (Ia'), (Ib'), (II), (III), (IV), (V), (Va), (V'), (Va'), (VI), (VII), или (VIII).

Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Будет понятно, что необходимая доза для применения в любом конкретном варианте применения будет варьироваться от пациента к пациенту, не только в зависимости от выбранных конкретных соединения или композиции, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, лечение которого осуществляют, возраста и состояния пациента, параллельного применения лекарственных препаратов или особого рациона, которого после этого будет придерживаться пациент, и других факторов, при этом соответствующая доза будет окончательно определяться лечащим врачом. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, рассматриваемое соединение, раскрытое в данном документе, вводят перорально,

подкожно, местно, парентерально, в виде спрея путем ингаляции или ректально в виде составов в стандартной дозе, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики инфузии.

Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного средства в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, проводят в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение множества терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в различное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (например, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства) или множества одиночных составов (например, капсул) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и средствами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект достигается, если немедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

К примеру, например, для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для устранения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для устранения боли, которые вводят совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

Другие рассмотренные терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсат, дифлунисал, дексипрофен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, цефекоксид, парекоксид, римонабант и/или эторикоксид.

Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях в отношении различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное.

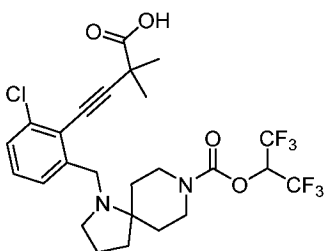
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент(эквиваленты)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3- триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LAH	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMR	ядерный магнитный резонанс

PMB	<i>para</i> -метоксибензил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

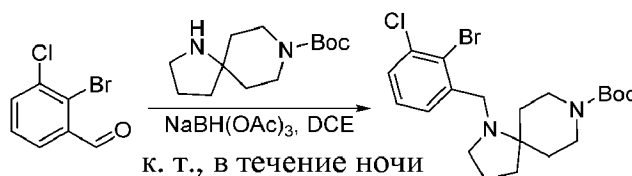
I. Химический синтез

Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Значения выхода не были оптимизированы. Значения времени реакции являются примерными и не были оптимизированы. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в ppm (δ), а константы взаимодействия J приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

Пример 1: 4-(2-хлор-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновая кислота



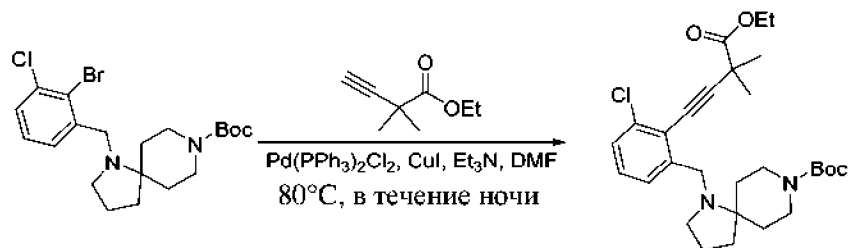
Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-(2-бром-3-хлорбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-3-хлорбензальдегид (0,500 г, 2,28 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,660 г, 2,75 ммоль, 1,20 экв.) и 1,2-дихлорэтан (15 мл). Смесь перемешивали в течение

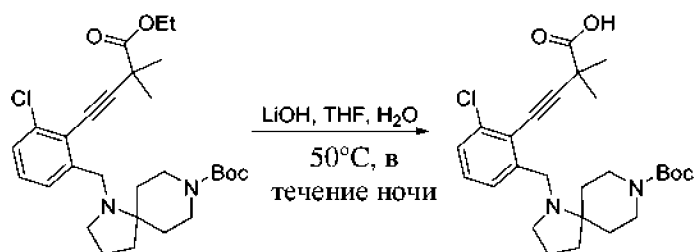
1 часа при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,93 г, 9,12 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 640 мг (выход 63%) *трет*-бутил-1-(2-бром-3-хлорбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-(3-хлор-2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



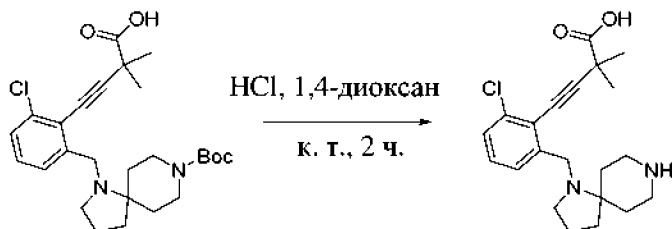
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-1-(2-бром-3-хлорбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (540 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.), этил-2,2-диметилбут-3-иноат (223 мг, 1,59 ммоль, 1,30 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (42,8 мг, 0,0610 ммоль, 0,05 экв.), йодид меди(I) (23,2 мг, 0,122 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (370 мг, 3,66 ммоль, 3,00 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 460 мг (выход 75%) *трет*-бутил-1-(3-хлор-2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: синтез 4-(2-((8-(*tert*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-хлорфенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *tert*-бутил-1-(3-хлор-2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (550 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (262 мг, 10,9 ммоль, 10,0 экв.), тетрагидрофуран (10 мл) и воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C и гасили с помощью воды (5 мл). Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 460 мг (неочищенной) 4-(2-((8-(*tert*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-хлорфенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты. LCMS (ESI, масса/заряд): 475 [M+H]⁺.

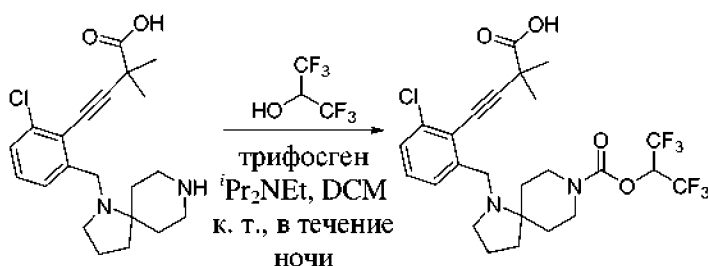
Стадия 4: синтез 4-(2-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-хлорфенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-(2-((8-(*tert*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-хлорфенил)-2,2-диметилбут-3-иновую кислоту (460 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл), концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали при

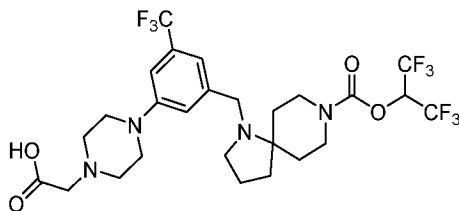
пониженном давлении с получением 363 мг (количественно) 4-(2-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-6-хлорфенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 375 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 4-(2-хлор-6-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты

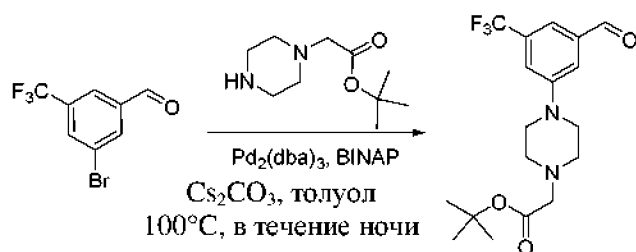


В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трифосген (139 мг, 0,470 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (10 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (225 мг, 1,34 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (346 мг, 2,68 ммоль, 4,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре перед добавлением 4-(2-хлор-6-[1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-илметил]фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты (253 мг, 0,670 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 119,3 мг (выход 31%) 4-(2-хлор-6-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,23 (br, 4H), 3,05 - 3,21 (m, 4H), 2,16 - 2,21 (m, 2H), 1,98 - 2,05 (m, 4H), 1,82 - 1,86 (m, 2H), 1,55 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 569 [M+H]⁺.

Пример 2: 2-(4-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота

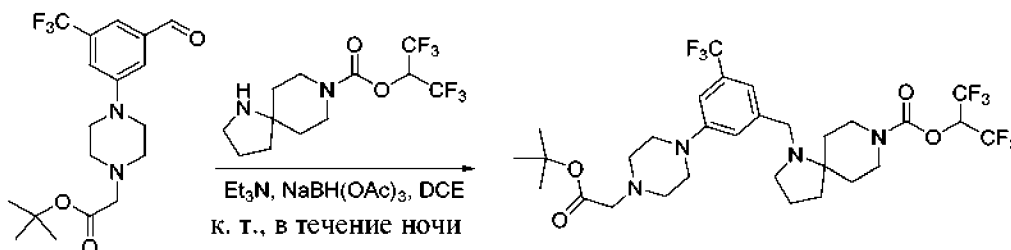


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(4-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата



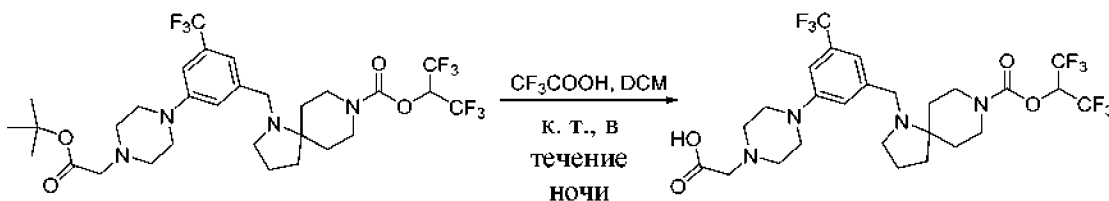
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегид (300 мг, 1,19 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-(пиперазин-1-ил)ацетат (476 мг, 2,38 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (54,4 мг, 0,0595 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (148 мг, 0,238 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (1,16 г, 3,56 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 310 мг (выход 70%) *трет*-бутил-2-(4-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата. LCMS (ESI, масса/заряд): 373 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(2-(трет-бутоксид-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-2-(4-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетат (310 мг, 0,833 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (306 мг, 0,916 ммоль, 1,10 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл) и триэтиламин (252 мг, 2,49 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (530 мг, 2,50 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали на колонку с силикагелем с получением 370 мг (выход 64%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(2-(трет-бутоксид-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 691 [M+H]⁺.

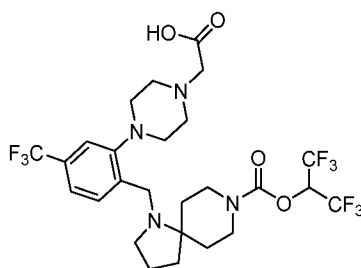
Стадия 3: синтез 2-(4-(3-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты



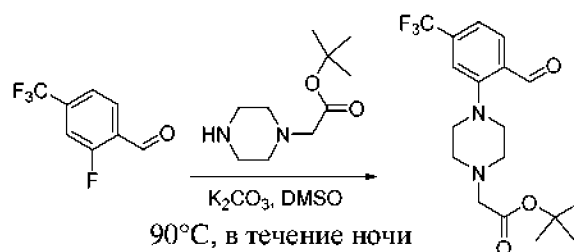
В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(4-(2-(трет-бутоксид-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-

диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (370 мг, 0,536 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Смесь гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (350 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 196,1 мг (выход 58%) 2-(4-(3-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,14 - 7,22 (m, 3H), 6,11 - 6,15 (m, 1H), 4,16 - 4,18 (m, 2H), 3,62 - 3,70 (m, 4H), 3,35 - 3,50 (m, 8H), 3,05 - 3,12 (m, 2H), 2,72 - 2,76 (m, 2H), 1,76 - 1,94 (m, 6H), 1,54 - 1,59 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



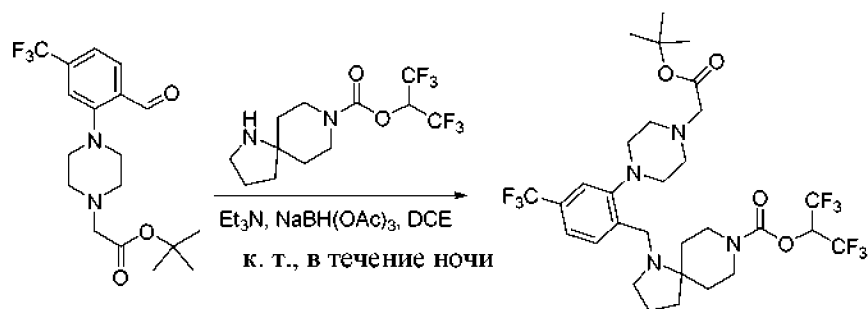
Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (250 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), диметилсульфоксид (10 мл), *трет*-бутил-2-(пиперазин-1-ил)ацетат (520 мг, 2,60 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат

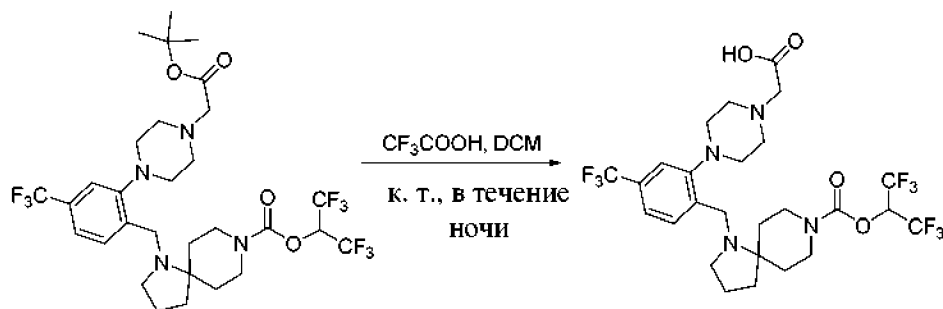
калия (538 мг, 3,89 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 480 мг (выход 99%) *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 373 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



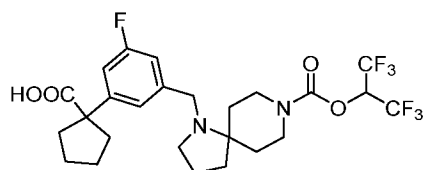
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетат (190 мг, 0,510 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (10 мл), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (255 мг, 0,760 ммоль, 1,50 экв.) и триэтиламин (154 мг, 1,52 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (324 мг, 1,53 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 280 мг (выход 79%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 691 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 2-(4-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты

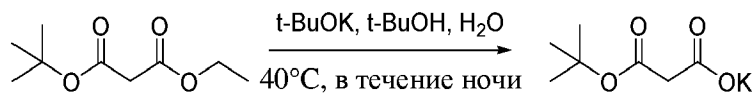


В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (280 мг, 0,410 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. После гашения с помощью насыщенного NaHCO_3 (10 мл), полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 91,3 мг (выход 35%) 2-(4-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,72 - 7,75 (m, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 6,08 - 6,21 (m, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,75 - 3,86 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,44 (br, 4H), 3,01 - 3,32 (m, 6H), 2,66 - 2,73 (m, 2H), 1,90 - 1,94 (m, 6H), 1,82 - 1,85 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4: 1-(3-фтор-5-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота

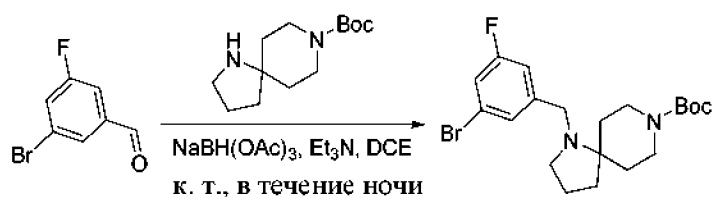


Стадия 1: синтез 3-(трет-бутоксид)-3-оксопропаноата калия



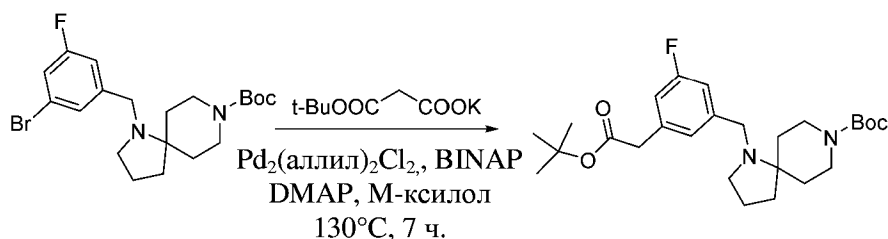
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1-*tert*-бутил-3-этилпропандиоат (6,20 г, 32,9 ммоль, 1,10 экв.), трет-бутанол (50 мл) и воду (553 мг, 30,6 ммоль, 1,02 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при 40°C, после чего добавляли по каплям раствор (*tert*-бутоксид)калия (3,36 г, 30,0 ммоль, 1,00 экв.) в *tert*-бутаноле (50 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь растирали с простым эфиром (50 мл) и твердые вещества собирали посредством фильтрации с получением 4,70 г (выход 79%) 3-(*tert*-бутоксид)-3-оксoproпаноата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 159 [M-K]⁻.

Стадия 2: синтез *tert*-бутил-1-(3-бром-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



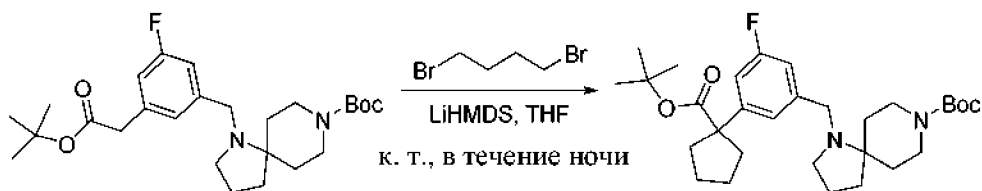
В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 3-бром-5-фторбензальдегид (609 мг, 3,00 ммоль, 1,20 экв.), *tert*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (600 мг, 2,50 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (758 мг, 7,49 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (15 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,59 г, 7,50 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 980 мг (выход 92%) *tert*-бутил-1-(3-бром-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 427 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез трет-бутил-1-(3-(2-(трет-бутоксигидрокси)-2-оксоэтил)-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-1-(3-бром-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (980 мг, 2,29 ммоль, 1,00 экв.), 3-(*трет*-бутоксигидрокси)-3-оксопропаноат (909 мг, 4,58 ммоль, 2,00 экв.), димер хлорида аллилпалладия(II) (33,6 мг, 0,0918 ммоль, 0,04 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (153 мг, 0,246 ммоль, 0,12 экв.), 4-диметиламинопиридин (28,0 мг, 0,230 ммоль, 0,10 экв.) и М-ксилол (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч. при 130°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 390 мг (выход 37%) *трет*-бутил-1-(3-(2-(*трет*-бутоксигидрокси)-2-оксоэтил)-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 463 [M+H]⁺.

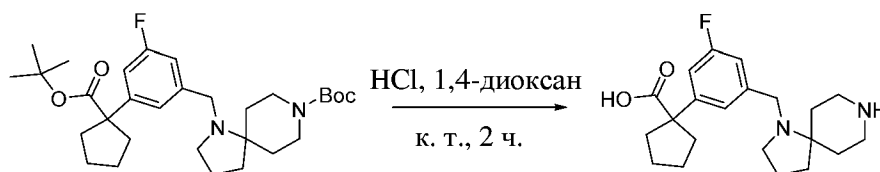
Стадия 4: синтез трет-бутил-1-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали *трет*-бутил-1-([3-[2-(*трет*-бутоксигидрокси)-2-оксоэтил]-5-фторфенил]метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (100 мг, 0,216 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (0,864 мл, 0,864 ммоль, 4,00 экв., 1 М) при 0°C

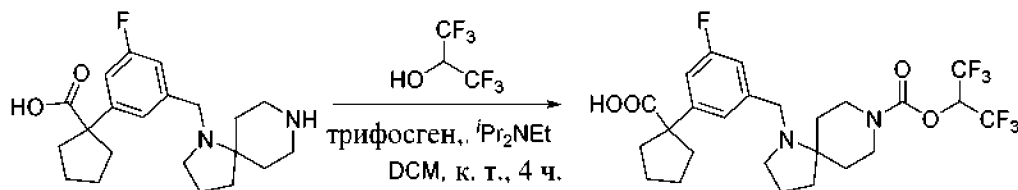
с последующим добавлением 1,4-дибромбутана (93,3 мг, 0,432 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 50,0 мг (выход 45%) *трет*-бутил-1-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 517 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1-(3-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-фторфенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты



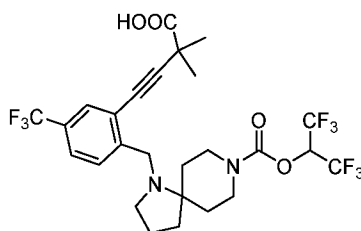
В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали *трет*-бутил-1-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-фторбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (50,0 мг, 0,967 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (2 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 45,0 мг (неочищенной) 1-(3-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-фторфенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, масса/заряд): 361 [M+H]⁺.

Стадия 6: синтез 1-(3-фтор-5-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали трифосген (14,0 мг, 0,0471 ммоль, 0,50 экв.), дихлорметан (2 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (31,7 мг, 0,189 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (48,7 мг, 0,378 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1-(3-(((1,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-фторфенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (34,0 мг, 0,0944 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (60,0 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 10,6 мг (выход 20%) 1-(3-фтор-5-(((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 4,21 (br, 2H), 3,74 (br, 2H), 3,02 - 3,18 (m, 2H), 2,82 - 2,86 (m, 2H), 2,760 - 2,64 (m, 2H), 1,95 - 2,00 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 10H), 1,58 - 1,62 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 555 [M+H]⁺.

Пример 5: 4-(2-(((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновая кислота

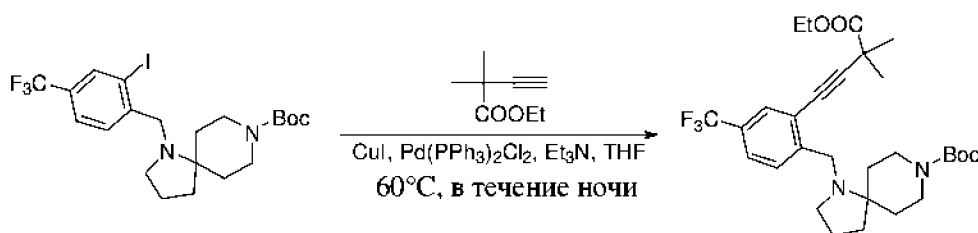


Стадия 1: синтез трет-бутил-1-(2-йод-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



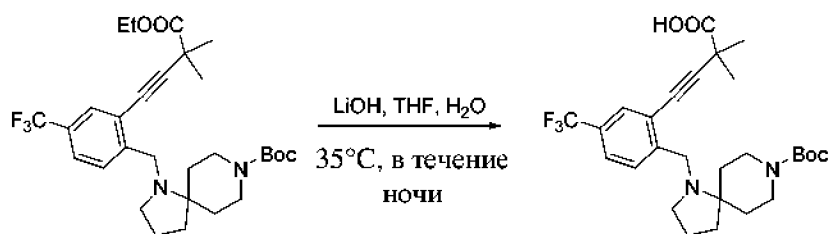
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-йод-4-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 3,33 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,960 г, 4,00 ммоль, 1,20 экв.) и дихлорметан (25 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,12 г, 10,0 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,06 г (выход 61%) *трет*-бутил-1-(2-йод-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 525 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-(2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



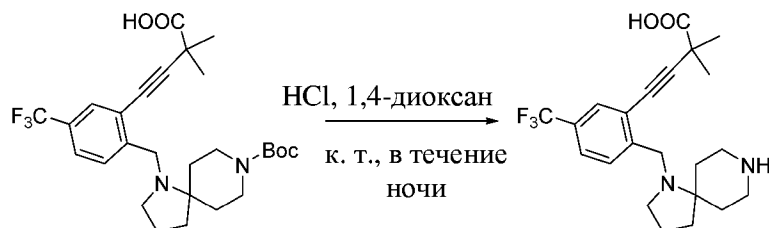
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-1-(2-йод-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (498 мг, 0,950 ммоль, 1,00 экв.), этил-2,2-диметилбут-3-иноат (200 мг, 1,43 ммоль, 1,50 экв.), йодид меди(I) (18,1 мг, 0,0950 ммоль, 0,10 экв.), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (133 мг, 0,190 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (288 мг, 2,85 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг (выход 78%) *трет*-бутил-1-(2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 537 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 4-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-1-[[2-(4-этокси-3,3-диметил-4-оксобут-1-ин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]метил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,746 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (269 мг, 11,2 ммоль, 15,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 35°C и гасили с помощью воды (10 мл). Значение pH раствора регулировали до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (выход 53%) 4-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты. LCMS (ESI, масса/заряд): 509 [M+H]⁺.

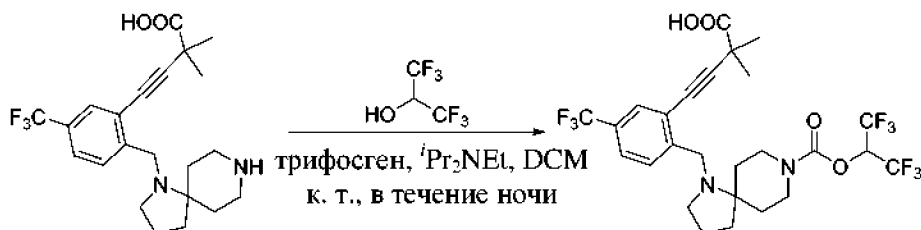
Стадия 4: синтез 4-(2-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-(2-((8-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновую кислоту (200 мг, 0,394 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл) и 1,4-диоксан (8 мл). Полученный раствор

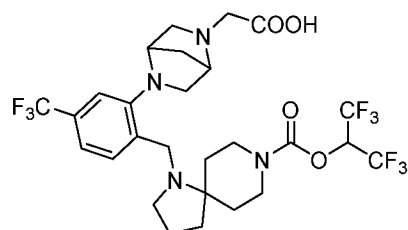
перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 190 мг (неочищенной) 4-(2-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты. LCMS (ESI, масса/заряд): 409 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты

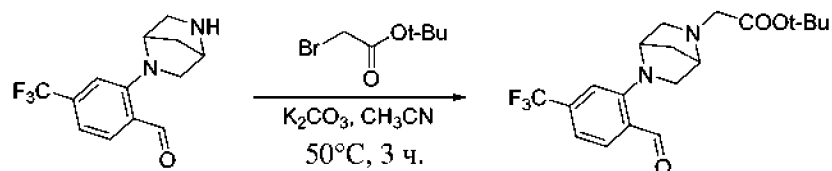


В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трифосген (76,6 мг, 0,258 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (5 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (124 мг, 0,736 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (191 мг, 1,48 ммоль, 4,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением 4-(2-((1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты (150 мг, 0,368 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 105 мг (выход 47%) 4-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,2-диметилбут-3-иновой кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 4H), 3,05 - 3,16 (m, 4H), 2,13 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 2,04 (m, 4H), 1,78 - 1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 603 [M+H]⁺.

Пример 6: 2-(5-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота

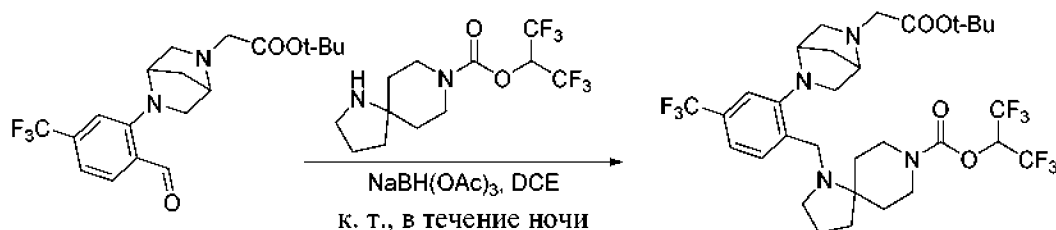


Стадия 1: синтез трет-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетата



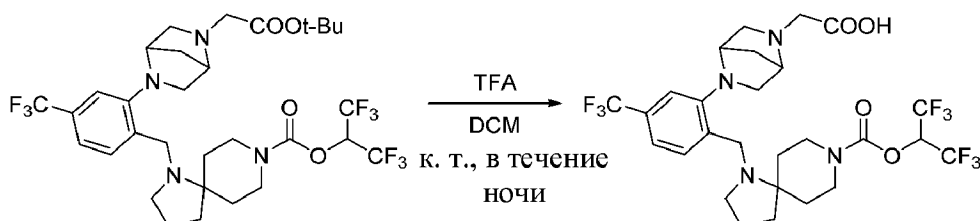
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 3,70 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (15 мл), *трет*-бутил-2-бромацетат (0,861 г, 4,41 ммоль, 1,20 экв.) и карбонат калия (1,53 г, 11,1 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 50°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 800 мг (выход 56%) *трет*-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 385 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(5-(2-(трет-бутоксид-2-оксоэтил)-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



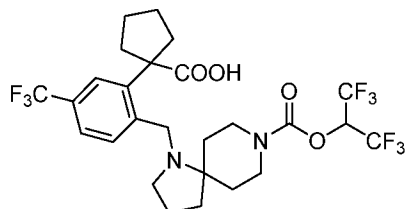
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-дiazацикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетат (384 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (334 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (636 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 470 мг (выход 67%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(2-(5-(2-(трет-бутоксид-2-оксоэтил)-2,5-дiazацикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 703 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: синтез 2-(5-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-diazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-дiazацикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты

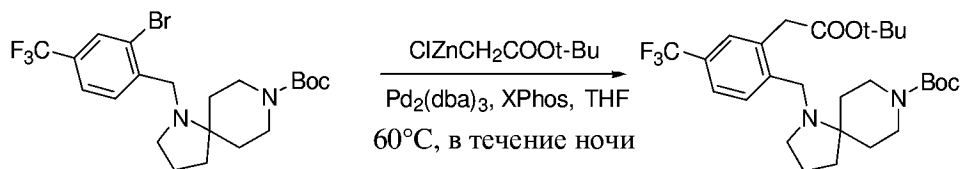


В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-[(2-[5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-(трифторметил)фенил)метил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (600 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 87,6 мг (выход 48%) 2-(5-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 2H), 6,08 - 6,16 (m, 1H), 4,42 - 4,86 (m, 2H), 4,17 - 4,22 (m, 2H), 3,66 - 3,83 (m, 6H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 3,08 - 3,16 (m, 2H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 2H), 1,94 - 1,98 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 4H), 1,57 - 1,70 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 647 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7: 1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота



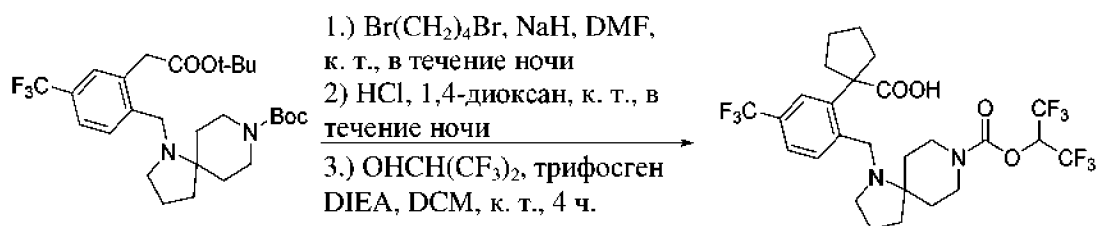
Стадия 1: синтез трет-бутил-1-(2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-1-[[2-бром-4-(трифторметил)фенил]метил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (270 мг, 0,567 ммоль, 1,00 экв.), хлорид (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинка(II) (3,4 мл, 3,00 экв., 0,5 М в этиловом эфире), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (51,8 мг, 0,0567 ммоль,

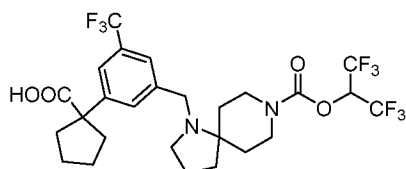
0,10 экв.), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (Xphos, 54,0 мг, 0,113 ммоль, 0,20 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 300 мг (неочищенного) *трет*-бутил-1-([2-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-4-(трифторметил)фенил]метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 513 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 1-(2-(((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты

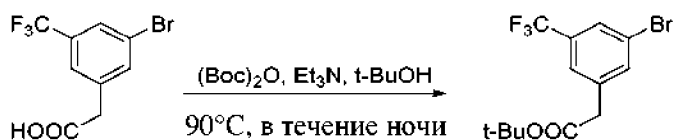


Целевое соединение получали, как описано в примере 4, стадиях 4-6 (с применением NaH вместо LiHMDS на стадии 4), с получением 9,1 мг (выход 9%) 1-(2-(((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,17 - 6,25 (m, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 4H), 3,11 - 3,28 (m, 2H), 2,88 - 2,93 (m, 4H), 1,83 - 2,26 (m, 14H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 605 [M+H]⁺.

Пример 8: 1-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетата



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (6,00 г, 21,2 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутанол (80 мл), триэтиламин (6,45 г, 63,7 ммоль, 3,00 экв.) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (9,28 г, 42,5 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (60 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 90 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 4,80 г (выход 67%) *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

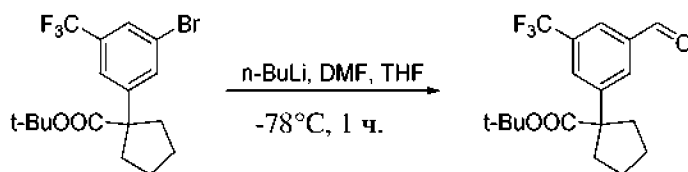
Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетат (4,80 г, 14,2 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид

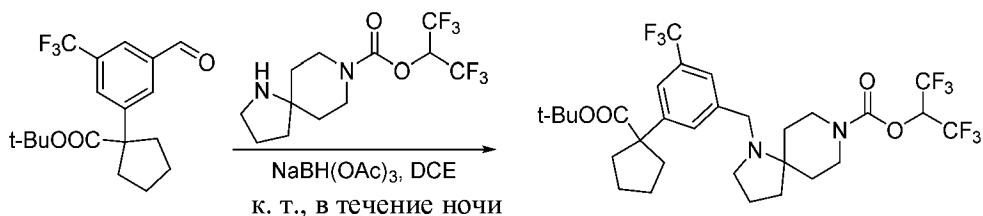
(40 мл). Добавляли гидрид натрия (2,27 г, 60% в минеральном масле, 56,7 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C перед последующим добавлением 1,4-дибромбутана (4,56 г, 21,3 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (60 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,10 г (выход 56%) *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата



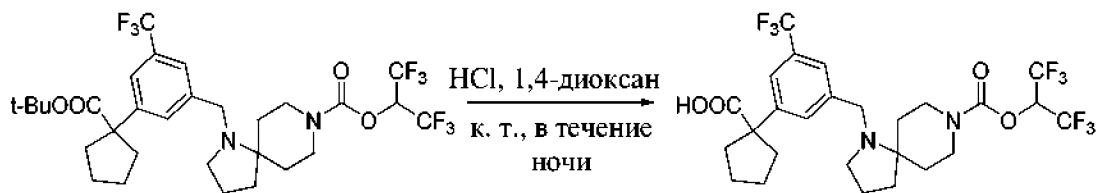
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилат (3,10 г, 7,89 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (30 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (4,11 мл, 2,5 М в *n*-гексане, 10,3 ммоль, 1,30 экв.) при -78°C и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. *N,N*-Диметилформамид (2,89 г, 39,5 ммоль, 5,00 экв.) добавляли при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C перед гашением с помощью насыщенного раствора NH₄Cl (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,00 г (выход 74%) *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,03 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



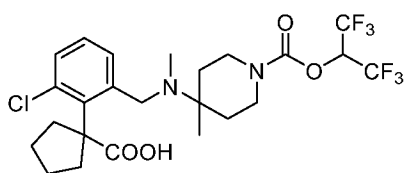
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилат (1,75 г, 5,11 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,88 г, 5,62 ммоль, 1,10 экв.) и 1,2-дихлорэтан (30 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (3,25 г, 15,3 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,10 г (выход 62%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 661 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1-(3-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты

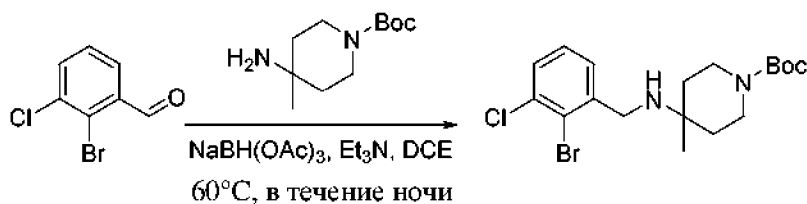


В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (2,10 г, 3,18 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (90 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (60 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (2,00 г) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1,11 г (выход 58%) 1-[3-[(8-[(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил]циклопентан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,12 - 6,22 (m, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,06 - 3,20 (m, 2H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,68 - 2,73 (m, 2H), 2,01 - 2,05 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 6H), 1,70 - 1,80 (m, 4H), 1,63 - 1,69 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9: 1-(2-хлор-6-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)фенил]циклопентан-1-карбоновая кислота

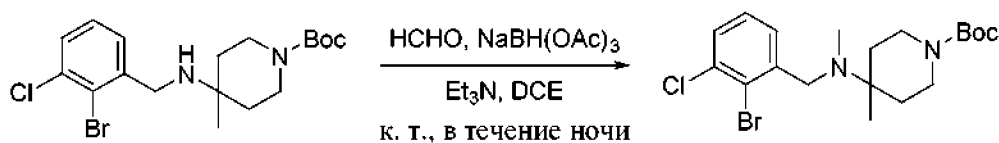


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



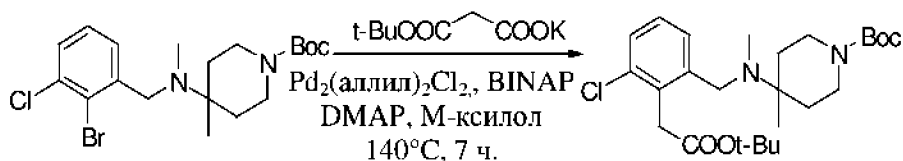
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-3-хлорбензальдегид (1,00 г, 4,56 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,08 г, 5,04 ммоль, 1,10 экв.), 1,2-дихлорэтан (20 мл) и триэтиламин (1,39 г, 13,7 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 60°C перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,92 г, 13,8 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,10 г (неочищенного) *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 417 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



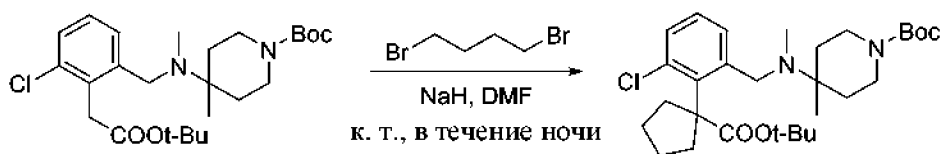
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,91 г, 4,57 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (1,38 г, 46,0 ммоль, 10,0 экв.), 1,2-дихлорэтан (20 мл) и триэтиламин (1,39 г, 13,8 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,93 г, 13,8 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,12 г (выход 57%) *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 431 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-4-((2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



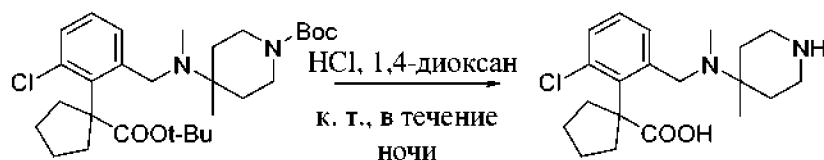
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-4-((2-бром-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,12 г, 2,59 ммоль, 1,00 экв.), 3-(*трет*-бутоксид)-3-оксопропаноат калия (1,03 г, 6,84 ммоль, 2,00 экв.), димер хлорида аллилпалладия (38,1 мг, 0,100 ммоль, 0,04 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (194 мг, 0,310 ммоль, 0,12 экв.), 4-диметиламинопиридин (31,7 мг, 0,260 ммоль, 0,10 экв.) и м-ксилол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 7 ч. при 140°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 534 мг (выход 51%) *трет*-бутил-4-((2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 467 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез *трет*-бутил-4-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



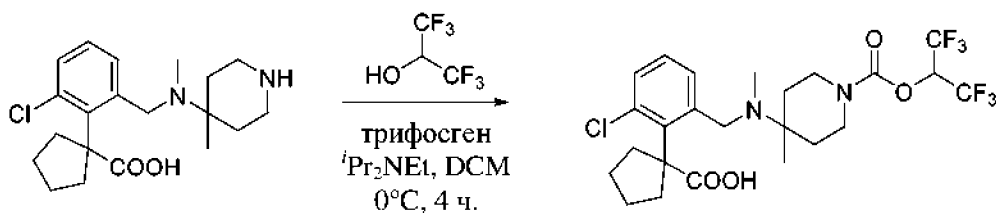
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-4-((2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (534 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл), гидрид натрия (183 мг, 4,58 ммоль, 4,00 экв., 60% в минеральном масле) и 1,4-дибромбутан (492 мг, 2,28 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 209 мг (выход 35%) *трет*-бутил-4-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 521 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1-(2-хлор-6-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *tert*-бутил-4-((2-(1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил)-3-хлорбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (209 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (неочищенной) 1-(2-хлор-6-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 365 [M+H]⁺.

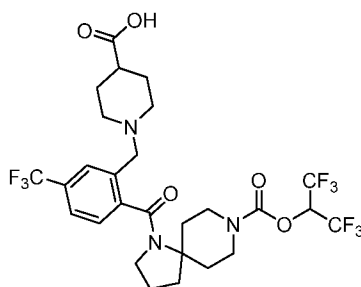
Стадия 6: синтез 1-(2-хлор-6-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты



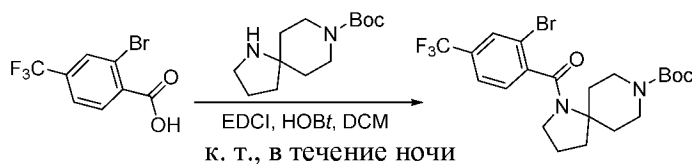
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трифосген (83,6 мг, 0,280 ммоль, 0,70 экв.), дихлорметан (10 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (142 мг, 0,850 ммоль, 2,10 экв.). Добавляли по каплям *N,N*-диизопропилэтиламин (156 мг, 1,21 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C перед добавлением 1-(2-хлор-6-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (146 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 110,2 мг (выход 49%) 1-(2-хлор-6-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 4,37 (br, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 3,04 (br, 2H), 1,96 - 2,01 (m, 9H), 1,71 - 1,79 (m, 4H), 1,39 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10: 1-(2-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота



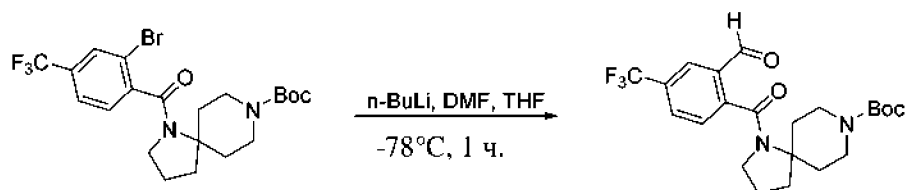
Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-(2-бром-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензойную кислоту (1,00 г, 3,72 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (25 мл), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (856 мг, 4,46 ммоль, 1,20 экв.) и 1-гидроксибензотриазол (602 мг, 4,46 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением *трет*-бутил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,07 г, 4,46 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 35 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл),

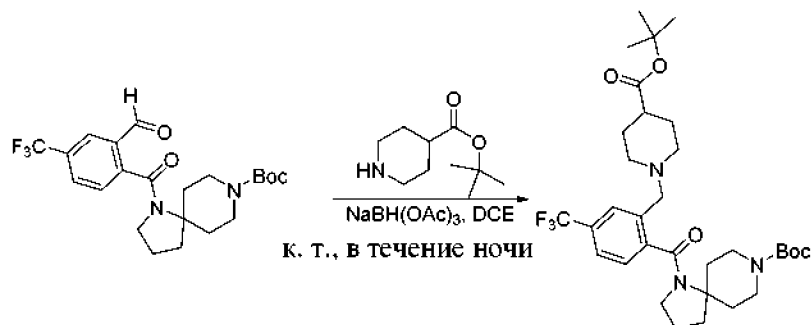
высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,10 г (выход 60%) *трет*-бутил-1-(2-бром-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-(2-формил-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



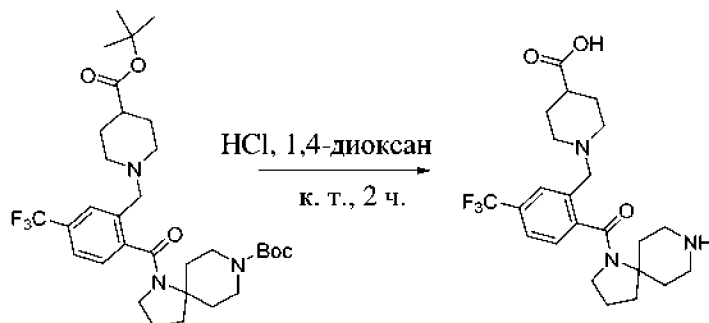
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-1-(2-бром-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,815 ммоль, 1,00 экв.) и THF (15 мл) в атмосфере азота. Добавляли *n*-бутиллитий (1,3 мл, 2,5 М в гексане, 3,26 ммоль, 4,00 экв.) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C перед добавлением *N,N*-диметилформамида (179 мг, 2,45 ммоль, 3,00 экв.). Продолжали перемешивание смеси в течение 30 мин. при -78°C , затем гасили ее с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 130 мг (выход 36%) *трет*-бутил-1-(2-формил-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-1-(2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-1-(2-формил-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (260 мг, 0,590 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилпиперидин-4-карбоксилат (131 мг, 0,710 ммоль, 1,20 экв.) и 1,2-дихлорэтан (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (500 мг, 2,36 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 100 мг (выход 28%) *трет*-бутил-1-(2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 610 [M+H]⁺.

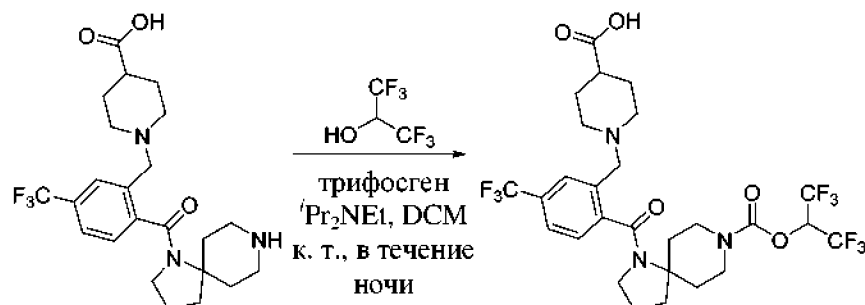
Стадия 4: синтез 1-(2-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил-1-(2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (80,0 мг, 0,130 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан

(10 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг (неочищенной) 1-(2-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 454 [M+H]⁺.

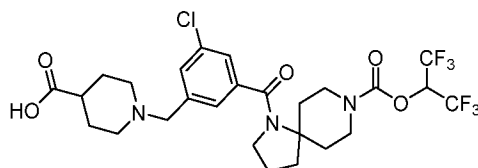
Стадия 5: синтез 1-(2-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



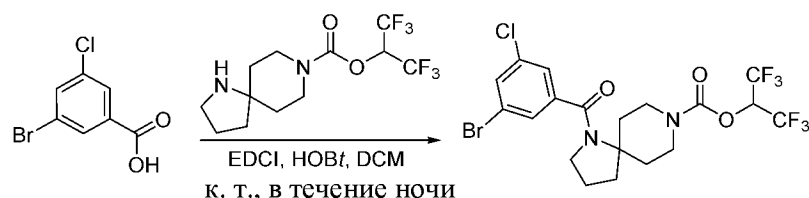
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трифосген (39,0 мг, 0,130 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (15 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (67,0 мг, 0,400 ммоль, 2,20 экв.) и DIPEA (93,0 мг, 0,720 ммоль, 4,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1-(2-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (80,0 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 17,4 мг (выход 15%) 1-(2-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 6,09 - 6,18 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,60

(br, 2H), 3,33 - 3,38 (m, 2H), 3,06 - 3,14 (m, 4H), 2,81 - 2,85 (m, 2H), 2,16 - 2,31 (m, 5H), 1,86 - 1,90 (m, 4H), 1,63 - 1,70 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 648 [M+H]⁺.

Пример 11: 1-(3-хлор-5-(8-(((1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиرو[4.5]декан-1-карбонил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

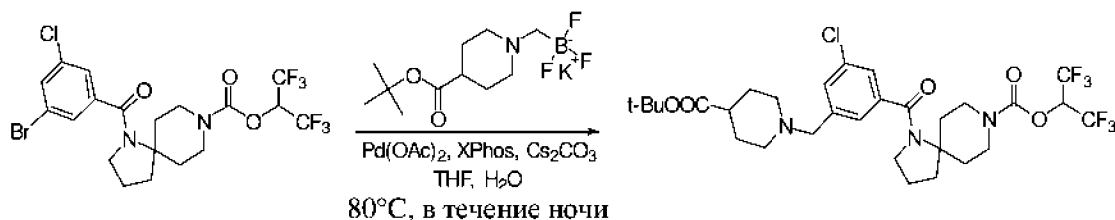


Стадия 1: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-бром-5-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



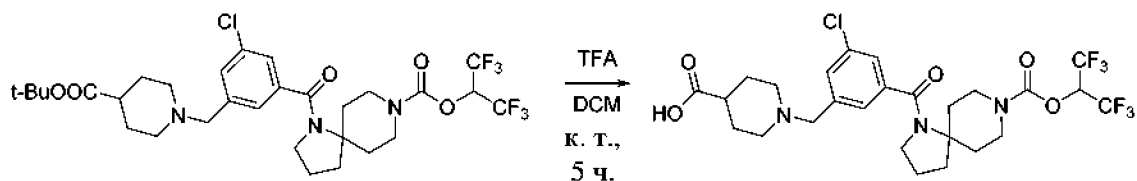
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-бром-5-хлорбензойную кислоту (180 мг, 0,760 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (219 мг, 1,14 ммоль, 1,50 экв.) и 1-гидроксibenзотриазол (154 мг, 1,14 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (305 мг, 0,912 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 200 мг (выход 47%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-бром-5-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 551 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-бром-5-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.), трифторборат (4-[(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-илметил)калия (132 мг, 0,432 ммоль, 1,20 экв.), ацетат палладия (2,00 мг, 0,0108 ммоль, 0,03 экв.), XPhos (10,0 мг, 0,0216 ммоль, 0,06 экв.), карбонат цезия (236 мг, 0,720 ммоль, 2,00 экв.), THF (10 мл) и воду (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 50,0 мг (выход 21%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 670 [M+H]⁺.

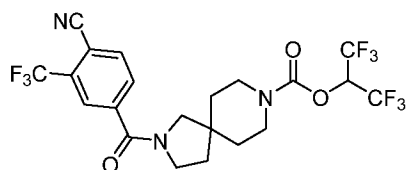
Стадия 3: синтез 1-(3-хлор-5-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбонил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(3-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-хлорбензоил)-1,8-

диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (50,0 мг, 0,0800 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 11,4 мг (выход 25%) 1-(3-хлор-5-(8-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-карбонил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,11 - 6,17 (m, 1H), 4,13 - 4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,99 - 3,18 (m, 6H), 2,28 - 2,65 (m, 3H), 2,15 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,74 - 1,97 (m, 6H), 1,57 - 1,60 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



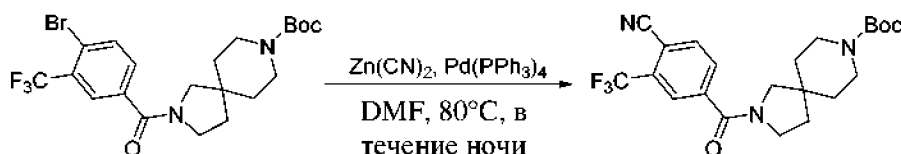
Стадия 1: синтез трет-бутил-2-(4-бром-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-бром-3-(трифторметил)бензойную кислоту (482 мг, 1,79 ммоль, 1,20 экв.), DCM (15 мл), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (518 мг, 2,70 ммоль, 1,80 экв.) и 1-гидроксибензотриазол (365 мг, 2,70 ммоль, 1,80 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением *трет*-бутил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (350 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 660 мг (выход 75%) *трет*-бутил-2-(4-бром-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 491 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали *трет*-бутил-2-(4-бром-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,410 ммоль, 1,00 экв.), цианид цинка (72,0 мг, 0,620 ммоль, 1,50 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (46,0 мг, 0,0400 ммоль, 0,10 экв.) и N,N-диметилформамид (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 25 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 75 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 160 мг (выход 90%) *трет*-бутил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 438 [M+H]⁺.

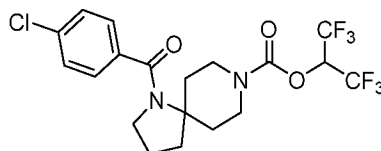
Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



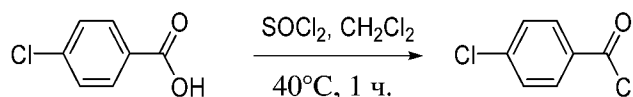
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 11, стадиях 4-5, с применением аналогичных исходных материалов с получением 37,4 мг (выход 22%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-

диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,91 - 7,94 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 5,68 - 5,80 (m, 1H), 3,71 - 2,81 (m, 2H), 3,42 - 3,60 (m, 5H), 3,27 (s, 1H), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,57 - 1,71 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(4-хлорбензоил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



Стадия 1: синтез 4-хлорбензоилхлорида



В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 4-хлорбензойную кислоту (78,0 мг, 0,497 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и тионилхлорид (119 мг, 0,994 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 40°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 87,0 мг (выход 99%) 4-хлорбензоилхлорида.

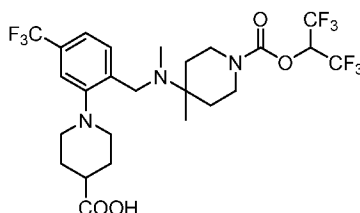
Стадия 2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-(4-хлорбензоил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



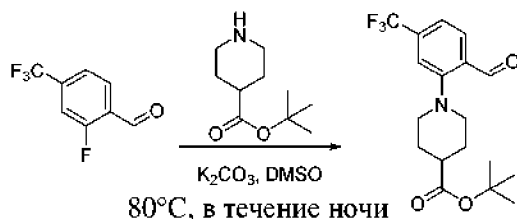
В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 4-хлорбензоилхлорид (87,0 мг, 0,497 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (167 мг, 0,497 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (156 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (103 мг) очищали с помощью

препаративной HPLC с получением 54,5 мг (выход 23%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-(4-циано-3-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,36 (br, 4H), 5,71 - 5,81 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,94 - 3,44 (m, 4H), 1,98 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,86 (m, 2H), 1,41 - 1,51 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14: 1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота

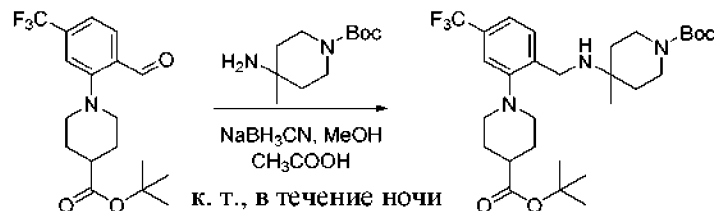


Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата



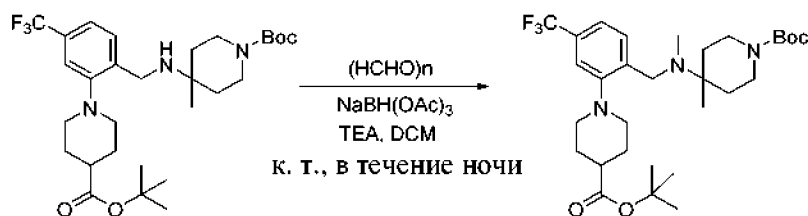
В круглодонную колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 5,21 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (2,16 г, 15,6 ммоль, 3,00 экв.), *трет*-бутилпиперидин-4-карбоксилат (1,93 г, 10,4 ммоль, 2,00 экв.) и диметилсульфоксид (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 380 мг (выход 20%) *трет*-бутил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-1-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксилат (380 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10 мл), уксусную кислоту (191 мг, 3,18 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (295 мг, 1,38 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением цианоборогидрида натрия (200 мг, 3,18 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 300 мг (выход 51%) *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 556 [M+H]⁺.

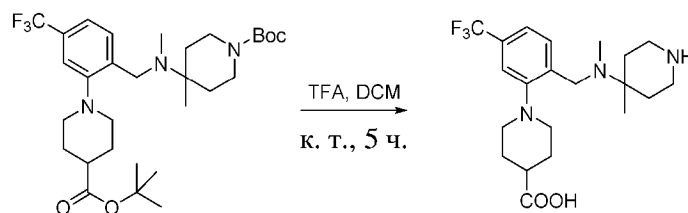
Стадия 3: синтез *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (162 мг, 5,06 ммоль, 10,0 экв.), триэтиламин (164 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл).

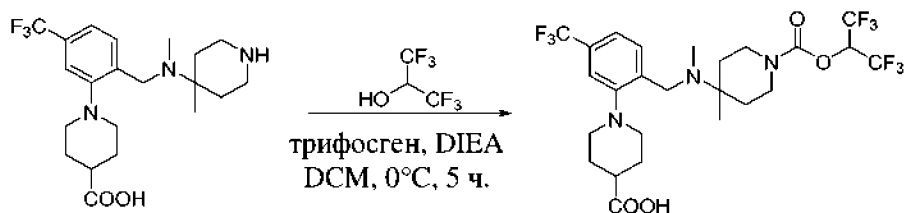
Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (343 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с помощью дихлорметан/метанол (20/1) с получением 230 мг (выход 75%) *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 570 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез 1-(2-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 266 мг (неочищенной) 1-(2-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 414 [M+H]⁺.

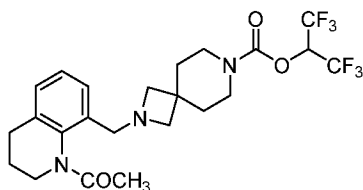
Стадия 5: синтез 1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу помещали трифосген (60,0 мг, 0,200 ммоль, 0,50 экв.), дихлорметан (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (101 мг, 0,600 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (156 мг, 1,21 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C перед добавлением

1-(2-[[метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино]метил]-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (166 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 125,1 мг (выход 51%) 1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,76 - 7,78 (m, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 6,05 - 6,14 (m, 1H), 3,77 (br, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 4H), 3,02 - 3,06 (m, 2H), 2,69 - 2,77 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

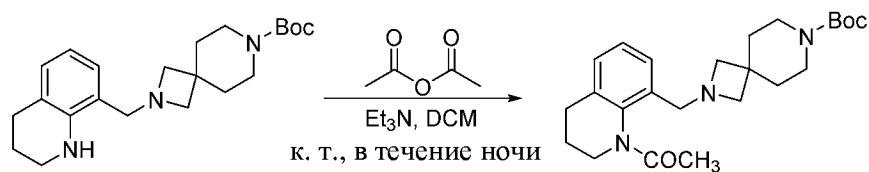


Стадия 1: синтез трет-бутил-2-((1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбальдегид (1,50 г, 9,31 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,53 г, 11,2 ммоль, 1,20 экв.) и 1,2-дихлорэтан (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (5,92 г, 27,9 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,50 г (выход 72%) *трет*-бутил-2-((1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 372 [M+H]⁺.

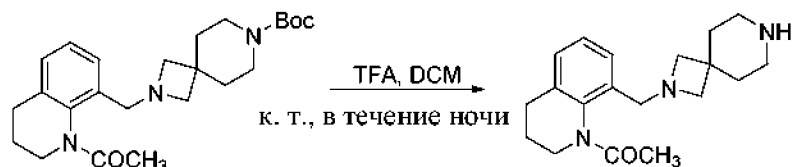
Стадия 2: синтез *трет*-бутил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-2-((1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (500 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.), ацетилацетат (206 мг, 2,02 ммоль, 1,50 экв.), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (407 мг, 4,02 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 480 мг

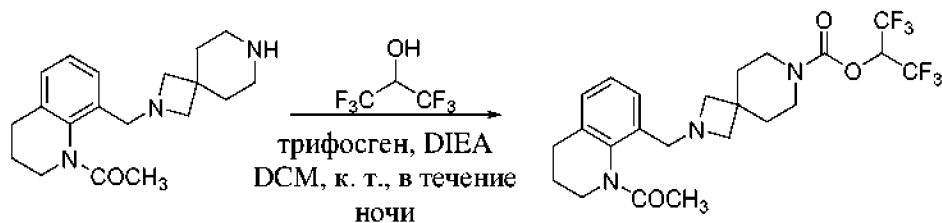
(выход 86%) *трет*-бутил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 414 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 1-(8-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-она



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (480 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (9 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 360 мг (выход 99%) 1-(8-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-она. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 314 [M+H]⁺.

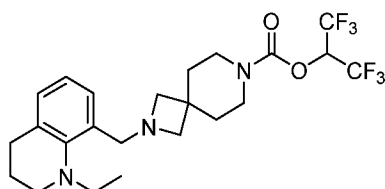
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-7-карбоксилата



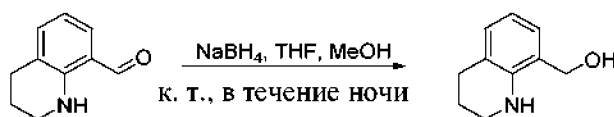
В круглодонную колбу помещали трифосген (120 мг, 0,400 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (10 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (193 мг, 1,15 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (222 мг, 1,72 ммоль, 3,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1-(8-[2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-илметил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ил)этан-1-она (180 мг, 0,570 ммоль, 1,00 экв.). Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 68,6 мг (выход 24%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,29

(br, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 6,20 - 6,33 (m, 1H), 4,07 - 4,60 (m, 1H), 3,13 - 3,74 (m, 7H), 2,94 (br, 4H), 2,62 (br, 2H), 1,77 - 2,04 (m, 9H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 508 [M+H]⁺.

Пример 16: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

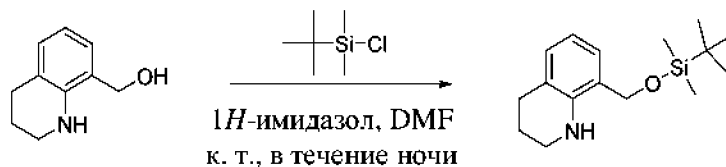


Стадия 1: синтез (1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метанола



В круглодонную колбу помещали 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбальдегид (2,50 г, 15,5 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (20 мл). Тетрагидроборат натрия (590 мг, 15,6 ммоль, 1,01 экв.) и метанол (0,5 мл) добавляли последовательно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,30 г (выход 91%) 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-илметанола. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 164 [M+H]⁺.

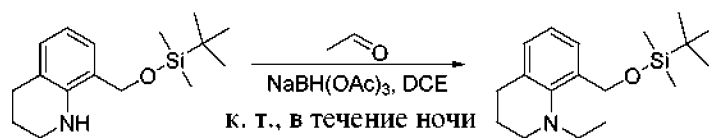
Стадия 2: синтез 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолина



В круглодонную колбу помещали 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-илметанол (2,30 г, 14,1 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (25 мл), 1H-имидазол (1,44 г, 21,2 ммоль, 1,50 экв.) и трет-бутил(хлор)диметилсилан (2,77 г, 18,4 ммоль, 1,30 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью

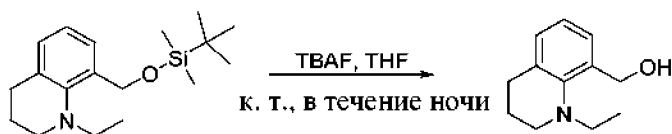
воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,18 г (выход 81%) 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 278 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина



В круглодонную колбу помещали 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4,00 г, 14,4 ммоль, 1,00 экв.), ацетальдегид (1,91 г, 43,4 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (9,18 г, 43,3 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,91 г (выход 66%) 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 306 [M+H]⁺.

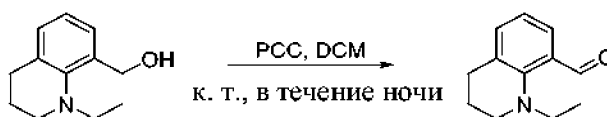
Стадия 4: синтез (1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метанола



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,90 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (40 мл) и фторид тетрабутиламмония (4,95 г, 18,9 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре

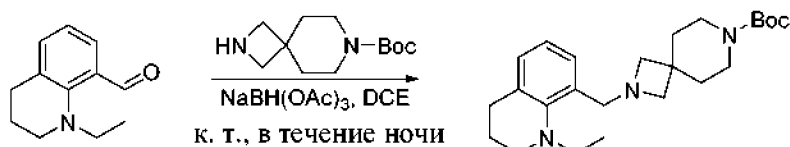
и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,40 г (выход 77%) (1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метанола. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 192 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбальдегида



В круглодонную колбу помещали (1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метанол (360 мг, 1,88 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (15 мл) и хлорхромат пиридиния (814 мг, 3,78 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 90 мг (выход 25%) 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбальдегида. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 190 [M+H]⁺.

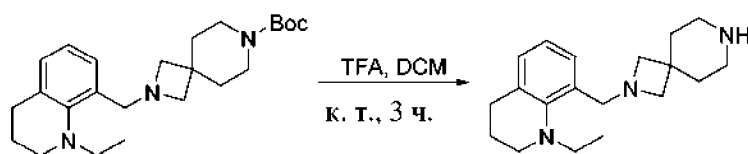
Стадия 6: синтез *трет*-бутил-2-((1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбальдегид (90,0 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (129 мг, 0,570 ммоль, 1,20 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (303 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 15 мл) и

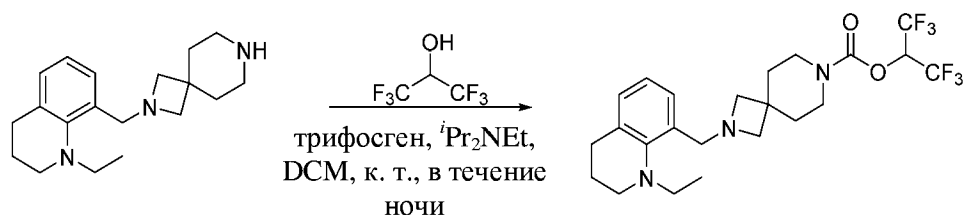
органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 110 мг (выход 58%) *трет*-бутил-2-((1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 400 [M+H]⁺.

Стадия 7: синтез 8-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина



В круглодонную колбу помещали трет-бутил-2-[(1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (110 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 80 мг (выход 97%) 8-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 300 [M+H]⁺.

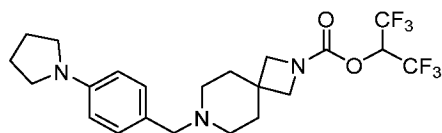
Стадия 8: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



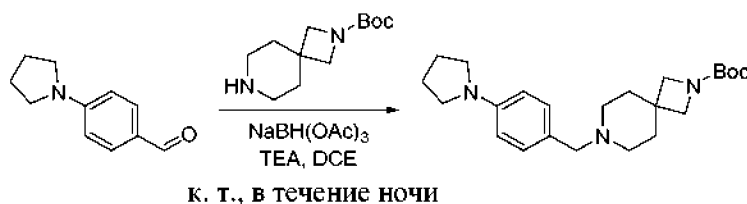
В круглодонную колбу помещали трифосген (56,0 мг, 0,190 ммоль, 0,70 экв.), дихлорметан (10 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (90,0 мг, 0,540 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (104 мг, 0,800 ммоль, 3,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C перед добавлением 8-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (80,0 мг, 0,270 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной

температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 66,9 мг (выход 51%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-((1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,18 - 7,21 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 5,68 - 5,80 (m, 1H), 3,64 (br, 2H), 3,45 (t, $J = 5,6$ Гц, 4H), 3,03 - 3,11 (m, 6H), 2,77 - 2,98 (m, 4H), 1,77 - 1,82 (m, 6H), 1,21 (t, $J = 6,0$ Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 17: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

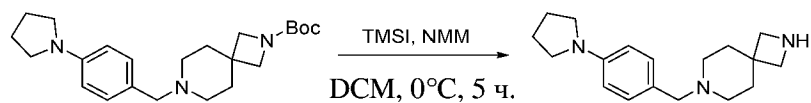


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



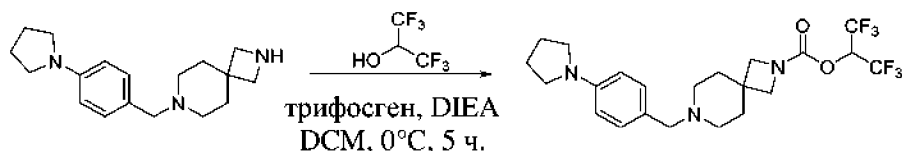
В круглодонную колбу помещали 4-(пирролидин-1-ил)бензальдегид (700 мг, 3,99 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-дихлорэтано (20 мл), *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,08 г, 4,77 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламин (1,21 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,54 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,20 г (выход 78%) *трет*-бутил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: синтез 7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана



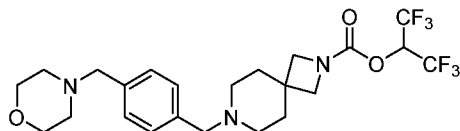
В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,20 г, 3,11 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). Добавляли триметилйодсилан (936 мг, 4,68 ммоль, 1,50 экв.) и N-метилморфолин (945 мг, 9,34 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 0°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,25 г (неочищенного) 7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 286 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата

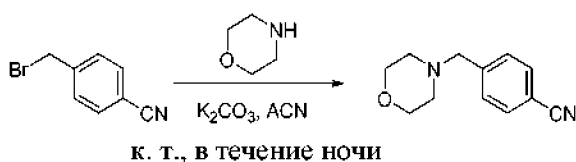


В круглодонную колбу помещали трифосген (47,5 мг, 0,160 ммоль, 0,35 экв.) в дихлорметане (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (115 мг, 0,680 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (177 мг, 1,37 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C перед добавлением по каплям 7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана (130 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (420 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 60,4 мг (выход 28%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,13 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,52 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 5,58 - 5,71 (m, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (t, *J* = 7,5 Гц, 4H), 2,35 (br, 4H), 1,94 - 2,04 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 160 [C₁₁H₁₄N]⁺.

Пример 18: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

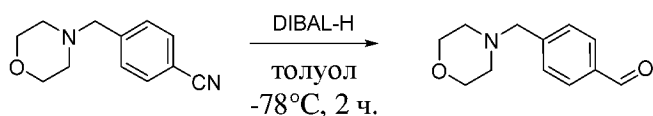


Стадия 1: синтез 4-(морфолинометил)бензонитрила



В круглодонную колбу помещали 4-(бромметил)бензонитрил (10,0 г, 51,0 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (30 мл), морфолин (6,70 г, 76,9 ммоль, 1,50 экв.) и карбонат калия (14,2 г, 103 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 8,84 г (выход 86%) 4-(морфолинометил)бензонитрила. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 203 [M+H]⁺.

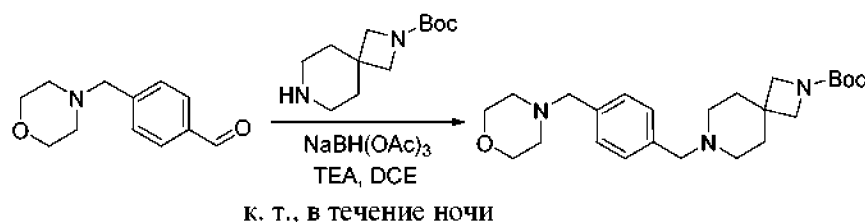
Стадия 2: синтез 4-(морфолинометил)бензальдегида



В круглодонную колбу помещали 4-(морфолинометил)бензонитрил (8,54 г, 42,2 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота. Диизобутилалюминийгидрид (84,5 мл, 84,5 ммоль, 2,00 экв., 1 М в гексане) добавляли при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C перед гашением с помощью насыщенного раствора NH₄Cl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с

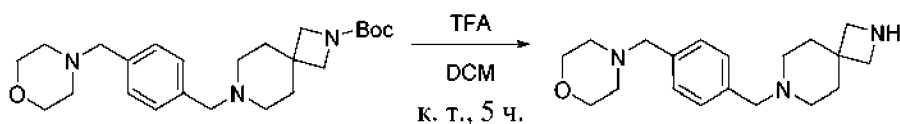
силикагелем с получением 8,50 г (выход 98%) 4-(морфолинометил)бензальдегида. LCMS (ESI, масса/заряд): 206 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиرو[3.5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 4-(морфолинометил)бензальдегид (900 мг, 4,38 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-дихлорэтано (30 мл). Добавляли *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (992 мг, 4,38 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (1,33 г, 13,1 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,80 г, 13,2 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,50 г (выход 82%) *трет*-бутил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 416 [M+H]⁺.

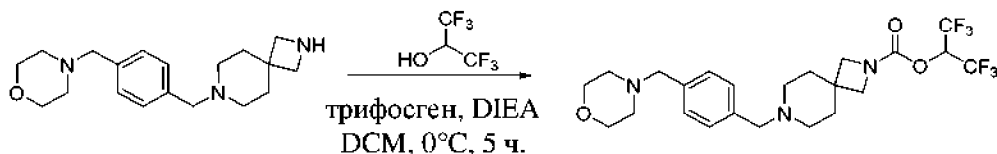
Стадия 4: синтез 4-(4-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)бензил)морфолина



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,50 г, 3,61 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при

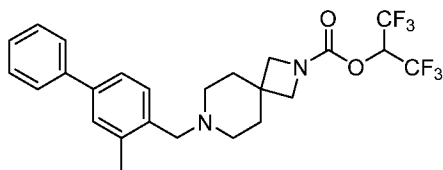
пониженном давлении с получением 1,60 г (неочищенного) 4-(4-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)бензил)морфолина. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 316 $[M+H]^+$.

Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали трифосген (49,6 мг, 0,170 ммоль, 0,35 экв.) в дихлорметане (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (120 мг, 0,710 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (184 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C перед добавлением по каплям 4-(4-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)бензил)морфолина (150 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (450 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 44,8 мг (выход 18%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,24 - 7,30 (m, 4H), 5,60 - 5,72 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 8H), 3,46 - 3,50 (m, 4H), 2,17 - 2,47 (m, 8H), 1,82 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 510 $[M+H]^+$.

Пример 19: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

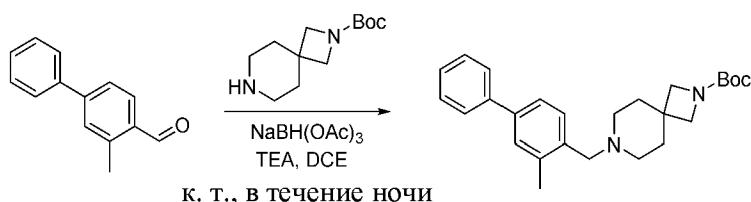


Стадия 1: синтез 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида



В круглодонную колбу помещали 4-бром-2-метилбензальдегид (8,00 г, 40,4 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан/вода (100/20 мл), фенилбороновую кислоту (7,39 г, 60,6 ммоль, 1,50 экв.), карбонат калия (16,7 г, 121 ммоль, 3,00 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (4,67 г, 4,04 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и разбавляли с помощью воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 7,19 г (выход 91%) 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида.

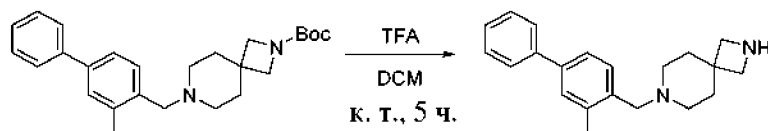
Стадия 2: синтез *трет*-бутил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (800 мг, 4,08 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-дихлорэтано (30 мл). Добавляли *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (922 мг, 4,07 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (1,23 г, 12,2 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,59 г, 12,2 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

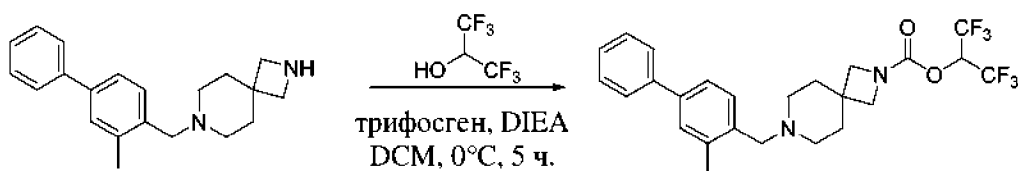
хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,40 г (выход 84%) *трет*-бутил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 407 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,40 г, 3,44 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,50 г (неочищенного) 7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 307 [M+H]⁺.

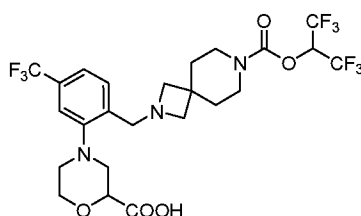
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата



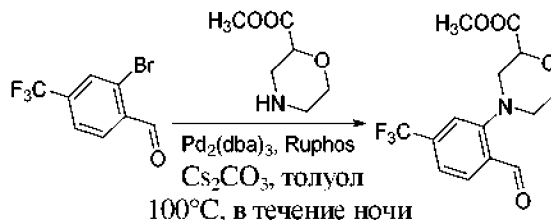
В круглодонную колбу помещали трифосген (51,1 мг, 0,170 ммоль, 0,35 экв.) в дихлорметане (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (123 мг, 0,730 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (190 мг, 1,47 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и добавляли по каплям 7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (150 мг, 0,490 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 0°C перед гашением с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (460 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 109,8 мг (выход 45%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-7-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,56 - 7,60 (m, 2H), 7,26 - 7,45 (m, 6H), 5,62 - 5,70 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,46 (br, 7H), 1,80 (br, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20: 4-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновая кислота



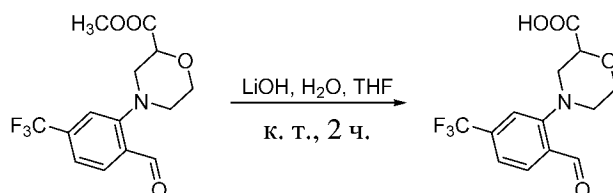
Стадия 1: синтез метил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (1,20 г, 4,74 ммоль, 1,00 экв.), метилморфолин-2-карбоксилат (1,38 г, 9,48 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,218 г, 0,240 ммоль, 0,05 экв.), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (0,445 г, 0,950 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (4,66 г, 14,3 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с

получением 0,432 г (выход 25%) метил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 318 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез 4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу помещали метил-4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксилат (432 мг, 1,36 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (40 мл), гидроксид лития (98,0 мг, 4,09 ммоль, 3,00 экв.) и воду (16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Значение pH раствора регулировали до 5 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл), органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 410 мг (выход 99%) 4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 304 [M+H]⁺.

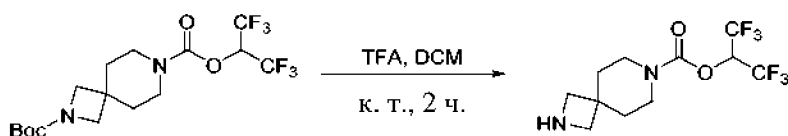
Стадия 3: синтез 2-(*трет*-бутил)-7-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-2,7-дiazаспиرو[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата



В круглодонную колбу помещали трифосген (1,84 г, 6,19 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (25 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (2,97 г, 17,7 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (4,57 г, 35,4 ммоль, 4,00 экв.) добавляли последовательно при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2,00 г, 8,84 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре

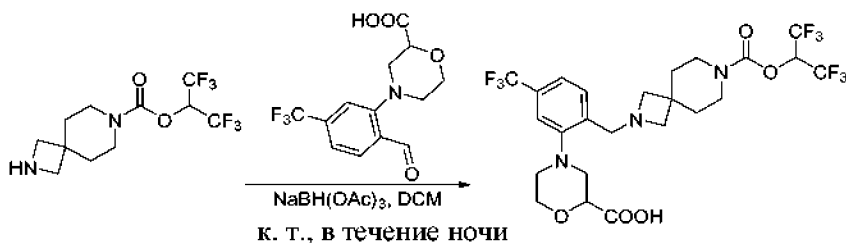
и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 25 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 75 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,90 г (выход 51%) 2-(*трет*-бутил)-7-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 421 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 2-(*трет*-бутил)-7-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилат (482 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (40 мл) и трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг (неочищенного) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 321 [M+H]⁺.

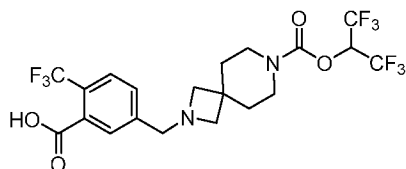
Стадия 5: синтез 4-(2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновой кислоты



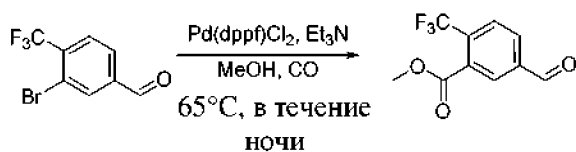
В круглодонную колбу помещали 4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновую кислоту (136 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (172 мг,

0,540 ммоль, 1,20 экв.) и дихлорметан (20 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (286 мг, 1,35 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (550 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 28,6 мг (выход 10%) 4-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,55 - 7,69 (m, 3H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 4,46 (br, 2H), 4,24 - 4,26 (m, 1H), 4,08 - 4,14 (m, 1H), 3,81 - 3,90 (m, 5H), 3,53 - 3,55 (m, 4H), 3,22 (br, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 2,90 - 2,94 (m, 1H), 1,97 (br, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21: 5-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойная кислота



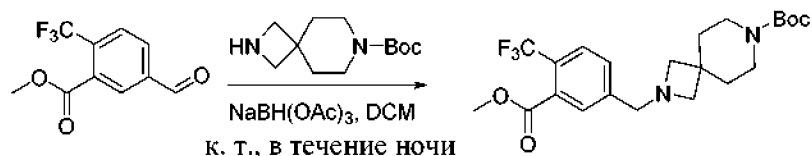
Стадия 1: синтез метил-5-формил-2-(трифторметил)бензоата



В автоклав объемом 100 мл помещали 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (3,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (0,869 г, 1,19 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 экв.) и метанол (50 мл). Содержимое автоклава помещали в атмосферу монооксида углерода (15 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

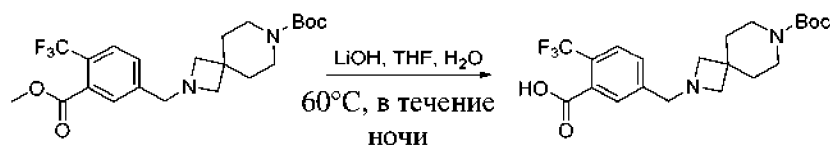
пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,00 г (выход 73%) метил-5-формил-2-(трифторметил)бензоата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,4 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-2-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали метил-5-формил-2-(трифторметил)бензоат (0,300 г, 1,29 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,585 г, 2,58 ммоль, 2,00 экв.) и дихлорметан (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,09 г, 5,16 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,360 г (выход 63%) *трет*-бутил-2-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

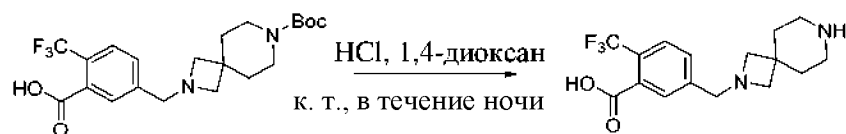
Стадия 3: синтез 5-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-2-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (360 мг, 0,814 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (195 мг, 8,14 ммоль, 10,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и воду (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с

помощью воды (10 мл). Значение pH раствора регулировали до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 280 мг (выход 80%) 5-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 429 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез 5-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты



В круглодонную колбу помещали 5-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойную кислоту (280 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную хлористоводородную кислоту (3 мл) и 1,4-диоксан (12 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 270 мг (неочищенной) 5-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 329 [M+H]⁺.

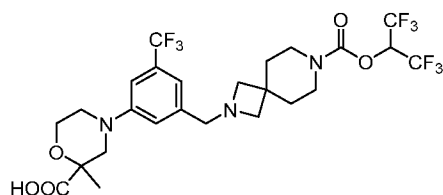
Стадия 5: синтез 5-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты



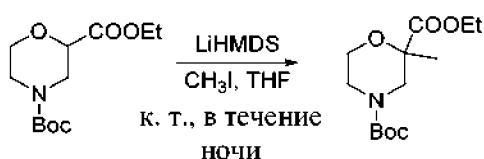
В круглодонную колбу помещали трифосген (127 мг, 0,430 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (5 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (205 мг, 1,22 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (315 мг, 2,44 ммоль, 4,00 экв.) последовательно добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением 5-((2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты (200 мг, 0,610 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 29,1 мг (выход 9%) 5-(((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,52 (br, 4H), 1,97 (br, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22: 4-(3-(((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2-метилморфолин-2-карбоновая кислота



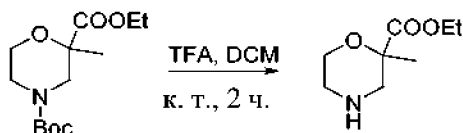
Стадия 1: синтез 4-(трет-бутил)-2-этил-2-метилморфолин-2,4-дикарбоксилата



В круглодонную колбу помещали 4-трет-бутил-2-этилморфолин-2,4-дикарбоксилат (2,59 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофуран (50 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (30,0 мл, 30,0 ммоль, 3,00 экв., 1 М в THF) в течение 1 ч. при -78°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C перед добавлением по каплям йодметана (4,26 г, 30,0 ммоль, 3,00 экв.) в течение 20 мин. при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над

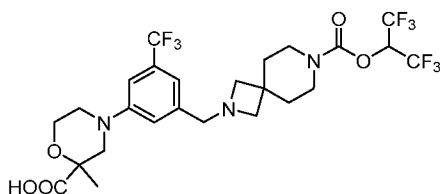
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,81 г (выход 66%) 4-(*трет*-бутил)-2-этил-2-метилморфолин-2,4-дикарбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 274 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез этил-2-метилморфолин-2-карбоксилата



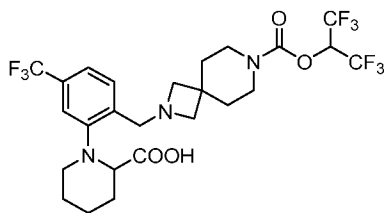
В круглодонную колбу помещали 4-(*трет*-бутил)-2-этил-2-метилморфолин-2,4-дикарбоксилат (1,30 г, 4,76 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (12 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,50 г (неочищенного) этил-2-метилморфолин-2-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 174 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 4-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2-метилморфолин-2-карбоновой кислоты

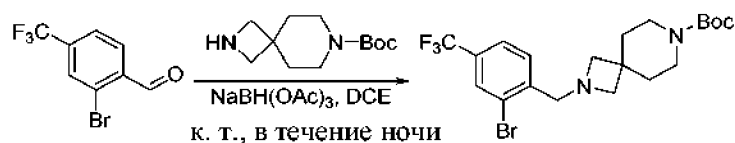


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 21, стадиях 2–5, с применением этил-2-метилморфолин-2-карбоксилата на стадии 2. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,11 - 7,14 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,06 - 6,14 (m, 1H), 4,06 - 4,13 (m, 2H), 3,80 - 3,83 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,31 - 3,36 (m, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 1,78 (s, 4H), 1,40 (s, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 622 [M+H]⁺.

Пример 23: 1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновая кислота

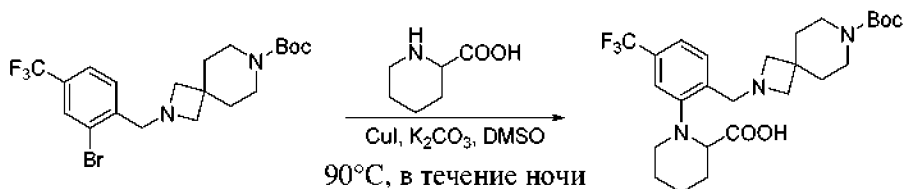


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (506 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-7-карбоксилат (678 мг, 3,00 ммоль, 1,50 экв.) и 1,2-дихлорэтан (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,27 г, 6,00 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 629 мг (выход 68%) *трет*-бутил-2-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-7-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 463 [M+H]⁺.

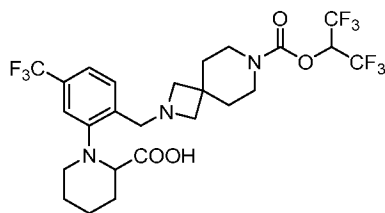
Стадия 2: синтез 1-(2-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-2-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]нонан-7-карбоксилат (232 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), пиперидин-2-карбоновую кислоту (194 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.), карбонат

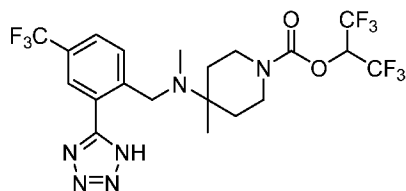
калия (207 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.), йодид меди(I) (19,0 мг, 0,100 ммоль, 0,20 экв.) и диметилсульфоксид (5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 220 мг (выход 86%) 1-(2-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 512 $[M+H]^+$.

Стадия 3: синтез 1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновой кислоты

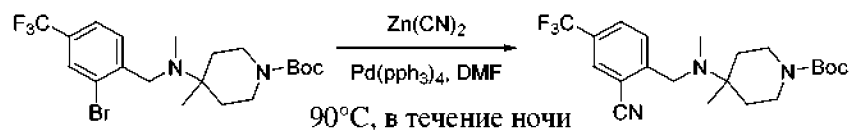


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 21, стадиях 4–5, с применением 1-(2-((7-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновой кислоты на стадии 4.

Пример 24: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

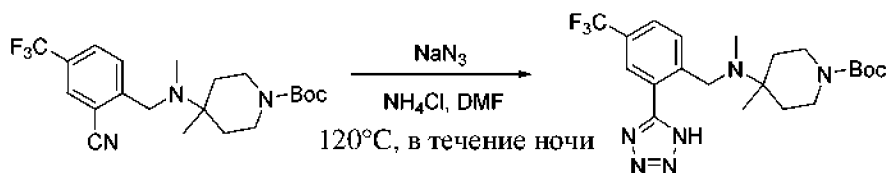


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-4-((2-циано-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 1,72 ммоль, 1,00 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (398 мг, 0,344 ммоль, 0,20 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл) и дикарбонитрил цинка (800 мг, 6,81 ммоль, 4,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 600 мг (выход 85%) *трет*-бутил-4-((2-циано-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

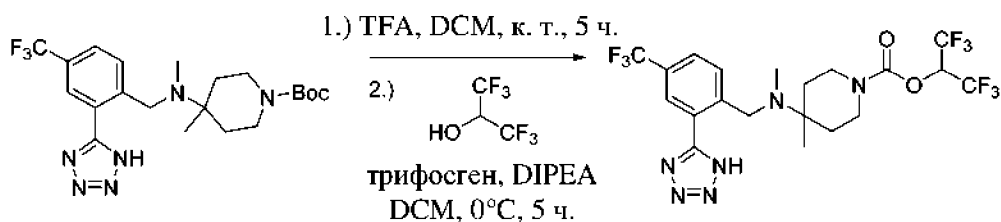
Стадия 2: синтез *трет*-бутил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-циано-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (720 мг, 1,75 ммоль, 1,00 экв.), хлорид аммония (557 мг, 10,4 ммоль, 6,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл) и азид натрия (569 мг, 8,75 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с

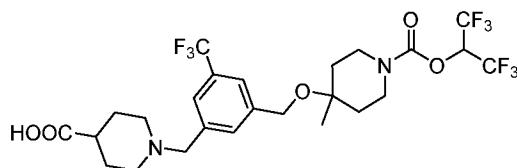
получением 600 мг (выход 75%) *трет*-бутил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 455 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

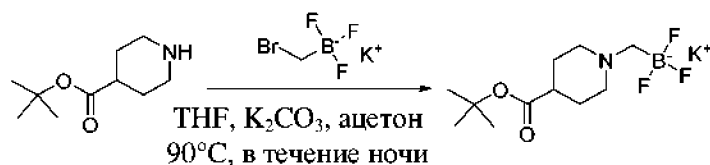


Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 14, стадиях 3-4, с применением *трет*-бутил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата на стадии 3 с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,46 (s, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 2H), 6,17 - 6,26 (m, 1H), 4,55 (br, 2H), 4,18 - 4,22 (m, 2H), 3,32 - 3,46 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,21 (br, 4H), 1,67 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 549 [M+H]⁺.

Пример 25: 1-(3-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

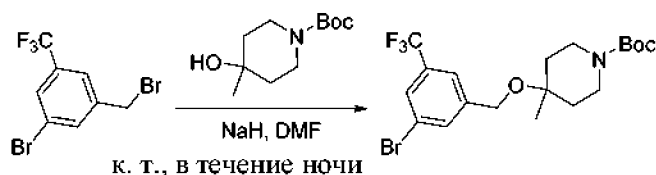


Стадия 1: синтез ((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)трифторбората калия



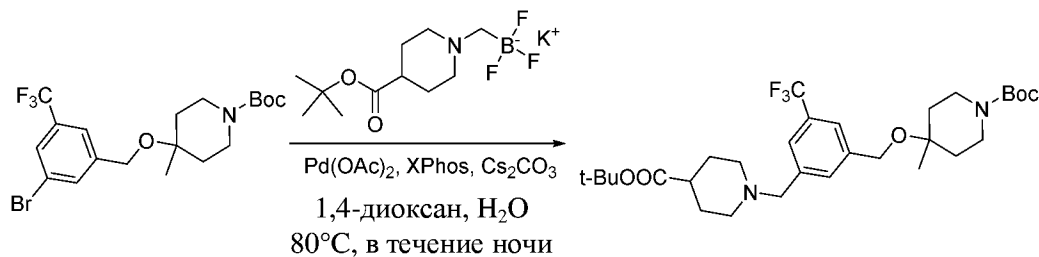
В колбу помещали *трет*-бутилпиперидин-4-карбоксилат (7,00 г, 37,8 ммоль, 1,00 экв.), (бромметил)трифторборат калия (7,60 г, 37,8 ммоль, 1,00 экв.) и THF (70 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ацетон (70 мл) и карбонат калия (5,22 г, 37,8 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре и твердые вещества фильтровали. Элюент концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с ацетон/гексан (1/20) с получением 6,50 г (выход 56%) ((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)трифторбората калия в виде желтого полутвердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 266 [M-K]⁻.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-4-((3-бром-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



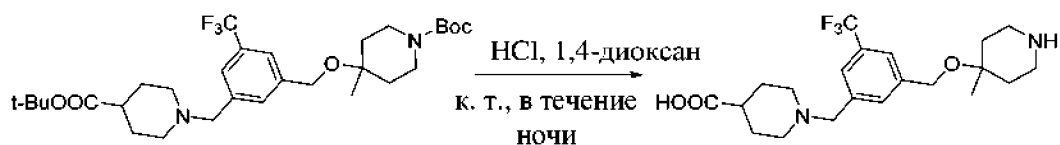
В колбу помещали *трет*-бутил-4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,11 г, 5,16 ммоль, 1,10 экв.), DMF (10 мл) и гидрид натрия (566 мг, 14,2 ммоль, 3,00 экв., 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C перед добавлением 1-бром-3-(бромметил)-5-(трифторметил)бензола (1,50 г, 4,72 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 265 мг (выход 12%) *трет*-бутил-4-((3-бром-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 454 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-4-((3-((4-*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-бром-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (265 мг, 0,586 ммоль, 1,00 экв.), ((4-*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)трифторборат калия (358 мг, 1,17 ммоль, 2,00 экв.), ацетат палладия (4,00 мг, 0,0178 ммоль, 0,03 экв.), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (16,8 мг, 0,0352 ммоль, 0,06 экв.), карбонат цезия (573 мг, 1,76 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 190 мг (выход 57%) *трет*-бутил-4-((3-((4-*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 571 [M+H]⁺.

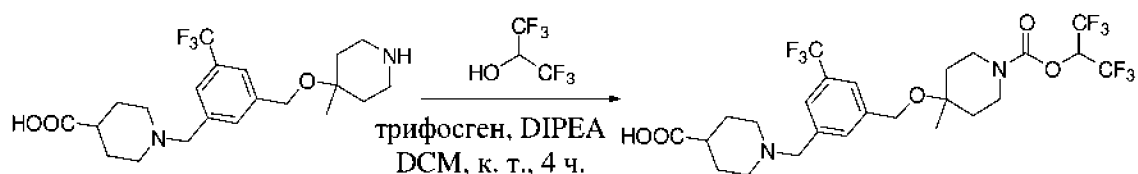
Стадия 4: синтез 1-(3-(((4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-((4-*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)бензил)окси)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,322 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (4 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной

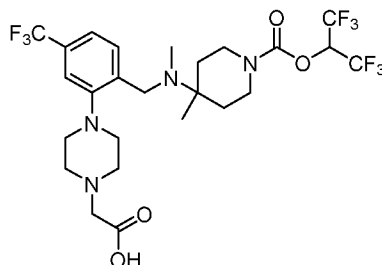
температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 140 мг (неочищенной) 1-(3-(((4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$.

Стадия 5: синтез 1-(3-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

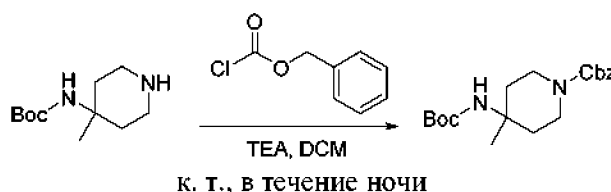


В колбу помещали трифосген (50,2 мг, 0,169 ммоль, 0,50 экв.), DCM (5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (114 мг, 0,678 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (174 мг, 1,35 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1-(3-(((4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (140 мг, 0,338 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и разбавляли с помощью бикарбоната натрия (20%, 5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (280 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 77,4 мг (выход 38%) 1-(3-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,73 - 7,68 (m, 3H), 6,17 - 6,13 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,37 - 2,36 (m, 1H), 2,03 - 1,98 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,64 - 1,61 (m, 2H), 1,36 (s, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 609 $[M+H]^+$.

Пример 26: 2-(4-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота

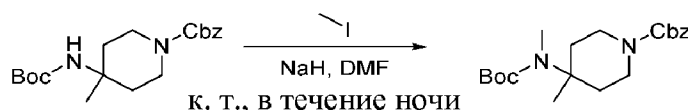


Стадия 1: синтез бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали *трет*-бутил-N-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (3,21 г, 15,0 ммоль, 1,00 экв.), бензилхлорформиат (3,06 г, 18,0 ммоль, 1,20 экв.), DCM (20 мл) и TEA (4,54 г, 45,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, гасили с помощью воды (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,40 г (выход 65%) бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 349 [M+H]⁺.

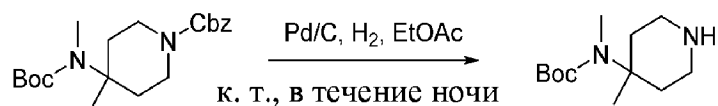
Стадия 2: синтез бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,39 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (20 мл). Гидрид натрия (480 мг, 12,0 ммоль, 3,00 экв., 60% в минеральном масле) добавляли при 0°C и

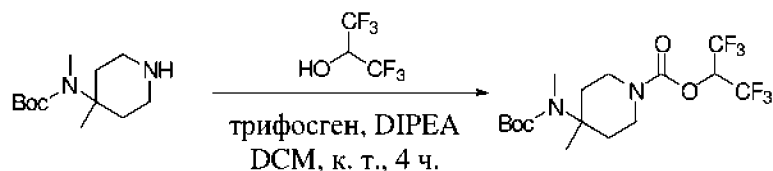
смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли йодметан (852 мг, 6,00 ммоль, 1,50 экв.) и полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,26 г (выход 87%) бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: синтез *трет*-бутилметил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата



В колбу помещали бензил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (490 мг, 1,35 ммоль, 1,00 экв.), палладий (10% на активированном угле, 245 мг) и EtOAc (10 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 285 мг (выход 92%) *трет*-бутилметил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

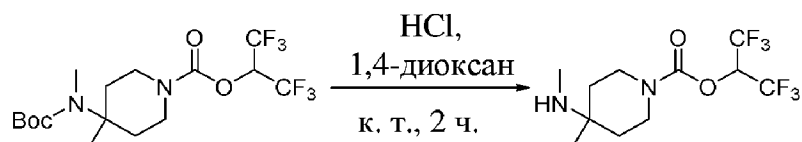
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали трифосген (186 мг, 0,625 ммоль, 0,50 экв.), DCM (10 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (420 мг, 2,50 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (645 мг, 5,00 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутилметил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (285 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в

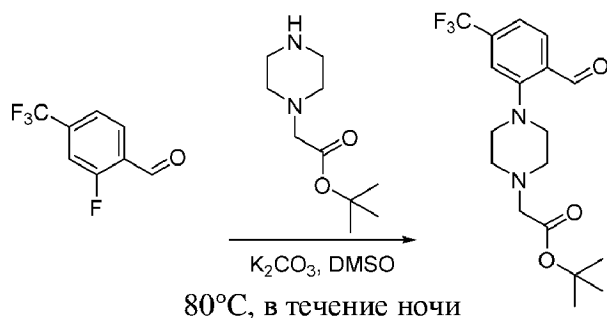
течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 380 мг (выход 72%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,900 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 290 мг (количественно) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

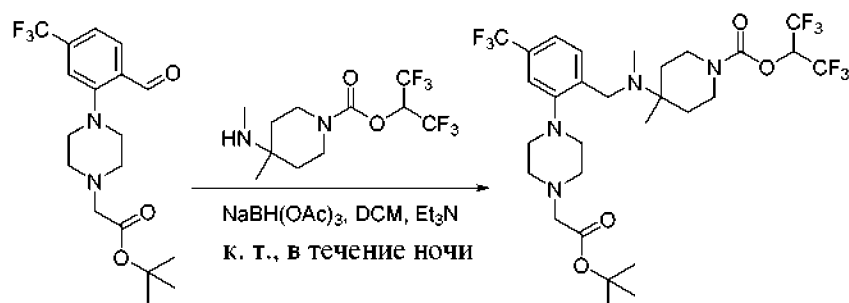
Стадия 6: синтез *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата



В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (500 мг, 2,60 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-(пиперазин-1-ил)ацетат (625 мг, 3,13 ммоль, 1,20 экв.),

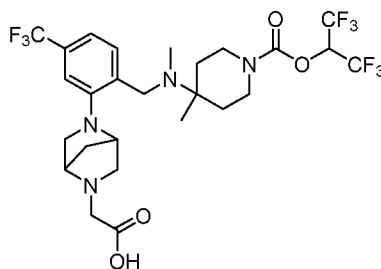
карбонат калия (1,08 г, 7,80 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 640 мг (выход 66%) *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 373 [M+H]⁺.

Стадия 7: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((2-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

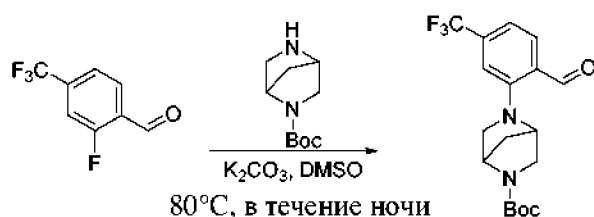


В колбу помещали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (104 мг, 0,323 ммоль, 1,20 экв.), *трет*-бутил-2-(4-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)ацетат (100 мг, 0,269 ммоль, 1,00 экв.), TEA (81,5 мг, 0,807 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 120 мг (выход 66%) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-((2-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 679 [M+H]⁺.

Стадия 8: синтез 2-(4-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-

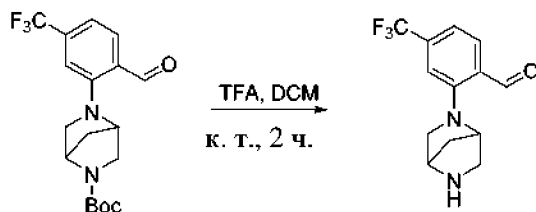


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата



В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (768 мг, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (950 мг, 4,80 ммоль, 1,20 экв.), DMSO (10 мл) и карбонат калия (1,66 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 500 мг (выход 34%) *трет*-бутил-5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 371 [M+H]⁺.

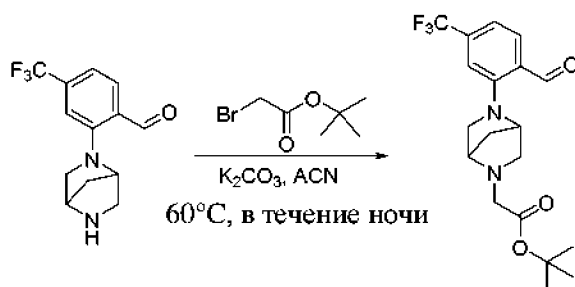
Стадия 2: синтез 2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида



В колбу помещали *трет*-бутил-5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (420 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при

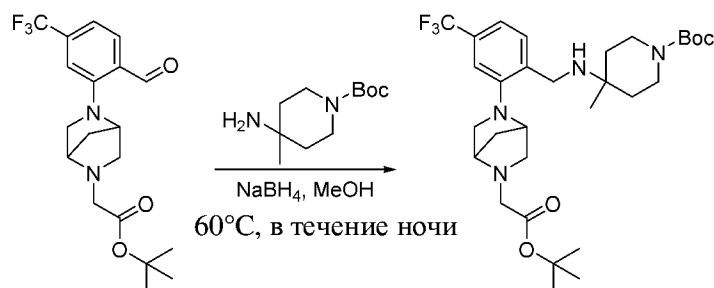
комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 1 М растворе NaOH (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 308 мг (количественно) 2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 271 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез *трет*-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетата



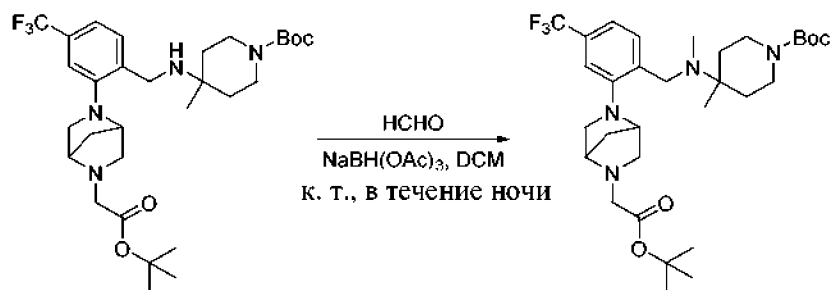
В колбу помещали 2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (308 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-бромацетат (221 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.), ACN (15 мл) и карбонат калия (472 мг, 3,42 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 380 мг (выход 87%) *трет*-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 385 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали *трет*-бутил-2-(5-(2-формил-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетат (320 мг, 0,830 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (713 мг, 3,33 ммоль, 4,00 экв.) и метанол (20 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч. при 60°C и добавляли борогидрид натрия (127 мг, 3,36 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 400 мг (выход 82%) *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 583 [M+H]⁺.

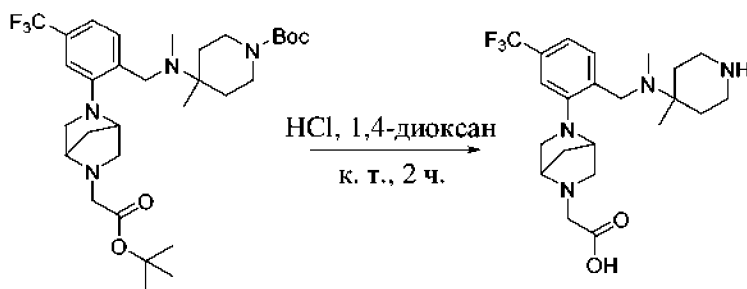
Стадия 5: синтез *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



В колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,690 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (206 мг, 6,87 ммоль,

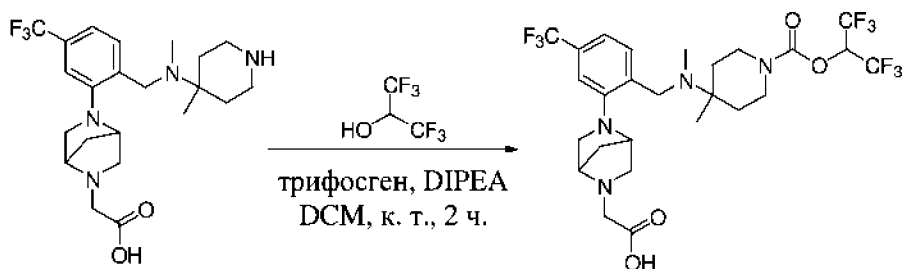
10,00 экв.) и DCM (20 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (583 мг, 2,75 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 380 мг (выход 93%) *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 597 [M+H]⁺.

Стадия 6: синтез 2-(5-(2-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты



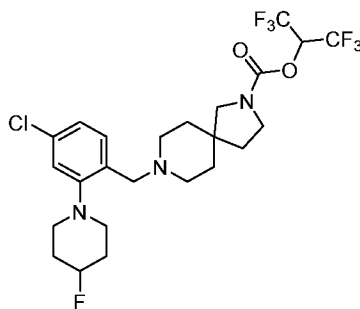
В колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(5-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (6 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 133 мг (количественно) 2-(5-(2-((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 441 [M+H]⁺.

Стадия 7: синтез 2-(5-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты

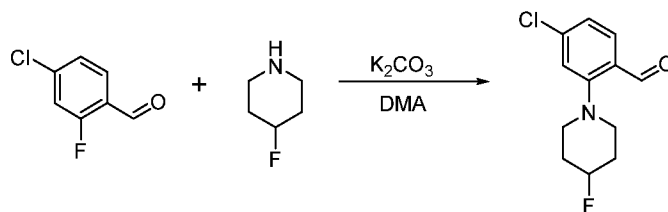


В колбу помещали трифосген (62,8 мг, 0,210 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (101 мг, 0,600 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (156 мг, 1,21 ммоль, 4,00 экв.) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением 2-(5-(2-(((метил(4-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты (133 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 37,1 мг (выход 19%) 2-(5-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты в виде грязно-белого твердого вещества. ¹HNMR (400МГц, Метанол-*d*4) δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,85 - 3,62 (m, 7H), 3,58 - 3,54 (m, 3H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,33 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 635 [M+H]⁺.

Пример 28: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат

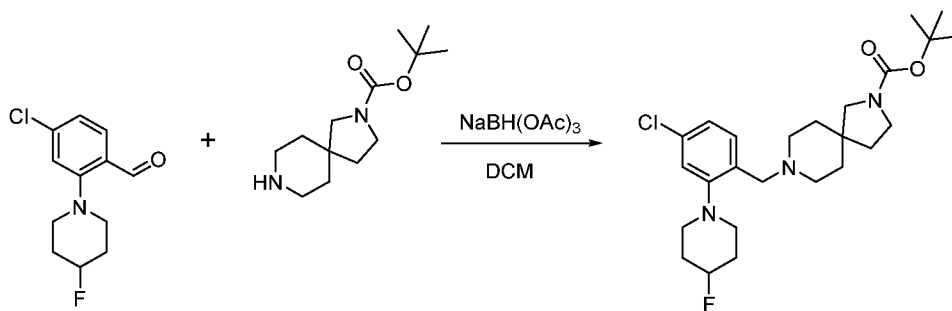


Стадия 1: синтез 4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензальдегида



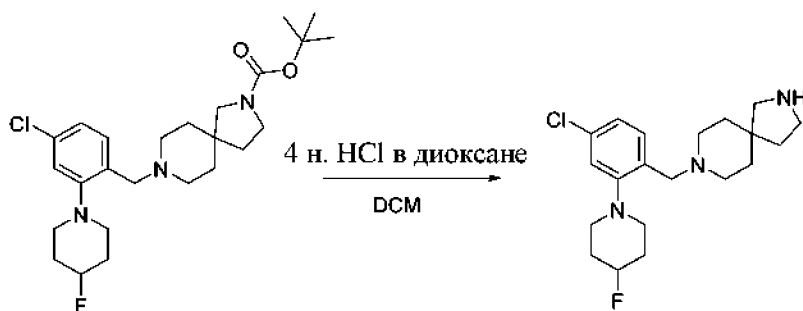
В сосуд, представляющий собой герметически закупоренную пробирку, добавляли 4-хлор-2-фторбензальдегид (424 мг, 2,67 ммоль, 1 экв.), 4-фторпиперидин (330 мг, 3,21 ммоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (1180 мг, 8,56 ммоль, 3,2 экв.) и DMA (4 мл). Реакционную смесь нагревали до $140^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали с помощью воды (3 x 10 мл) и один раз с помощью насыщенного хлорида аммония (10 мл). Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензальдегида в виде масла (435 мг, выход 67%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,22 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 5,02 - 4,81 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 242 $[M+H]^+$.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата



В колбу помещали 4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензальдегид (244 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) и DCM (5 мл). Добавляли *трет*-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (266 мг, 1,11 ммоль, 1,1 экв.) и молекулярные сита (500 мг). Реакционную смесь продували с помощью азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235 мг, 1,11 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил-8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде масла (288 мг, выход 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 4,94 - 4,71 (m, 1H), 3,54 - 3,31 (m, 4H), 3,25 - 3,06 (m, 4H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,60 - 2,26 (m, 4H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,76 - 1,64 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

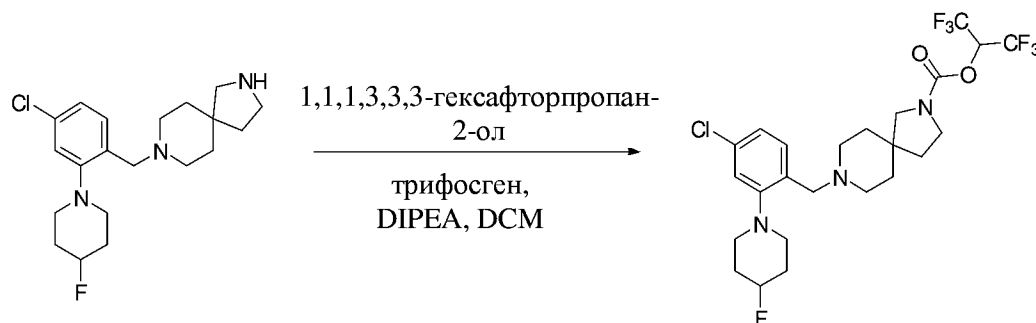
Стадия 3: синтез 8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана

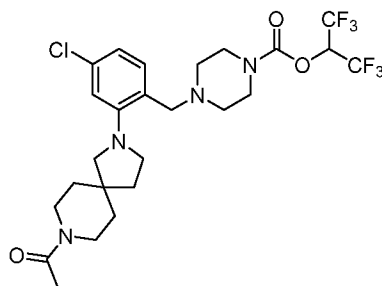


трет-Бутил-8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (288 мг, 0,618 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (7 мл) и перемешивали. Добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,9270 мл, 3,71 ммоль, 6 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью DCM (40 мл) и промывали три раза с помощью насыщенного раствора карбоната натрия. Водный слой обратно экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,41 - 7,34

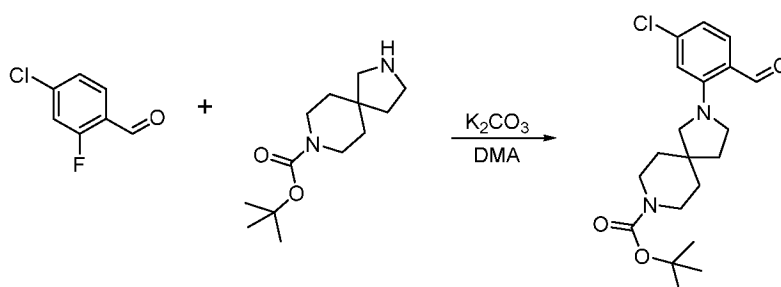
(m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 4,96 - 4,55 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,77 - 2,56 (m, 4H), 2,51 - 2,28 (m, 4H), 2,14 - 1,89 (m, 5H), 1,56 (dt, $J = 16,5$, 6,3 Гц, 6H).

Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-8-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата



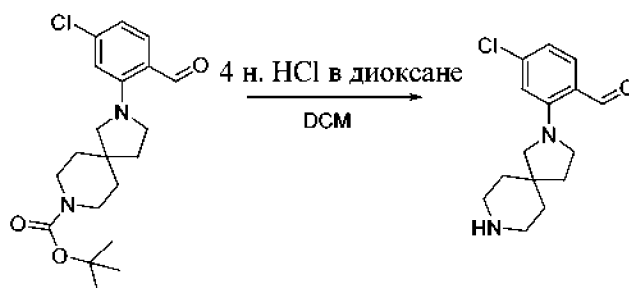


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из 4-хлор-2-фторбензальдегида и *трет*-бутил-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 1, с получением *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде масла (469 мг, выход 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,01 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 4H), 1,49 - 1,46 (m, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

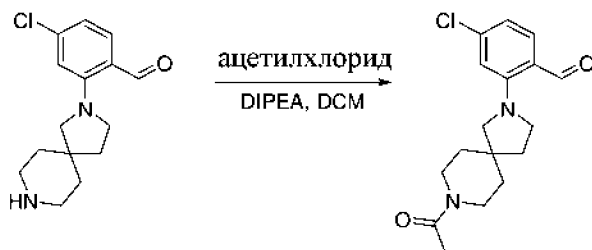
Стадия 2: синтез 4-хлор-2-(2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида



Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 3, с получением 4-хлор-2-(2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-

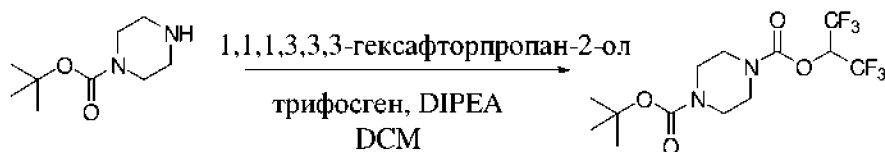
d) δ 10,01 (s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 4H), 2,01 - 1,77 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 4H).

Стадия 3: синтез 2-(8-ацетил-2,8-дiazаспиرو[4.5]декан-2-ил)-4-хлорбензальдегида



4-Хлор-2-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегид (166 мг, 0,597 ммоль, 1 экв.), DCM (6 мл) и DIPEA (415 мкл, 2,37 ммоль, 4 экв.) добавляли в колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям ацетилхлорида (51 мкл, 0,716 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (3 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого твердого вещества (223 мг, выход 95%), которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (ESI, масса/заряд): 321 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез 1-(трет-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата



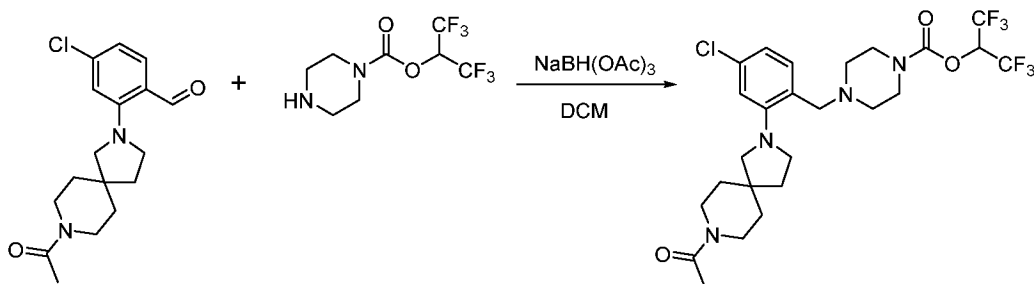
Указанное в заголовке соединение получали из коммерчески доступного *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 4, с получением 1-(трет-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата в виде твердого вещества. (1,38 г, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,87 - 5,69 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 8H), 1,49 (s, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 381 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата



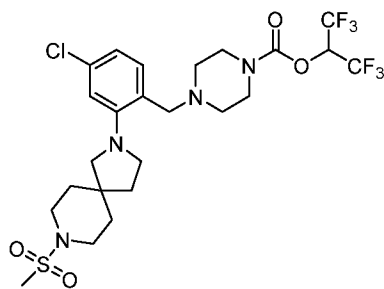
Указанное в заголовке соединение получали непосредственно из 1-(*трет*-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 3, с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата в виде масла (1 г, выход 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,77 - 5,59 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 4H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 1,77 (s, 1H). LCMS (ESI, масса/заряд): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(8-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата

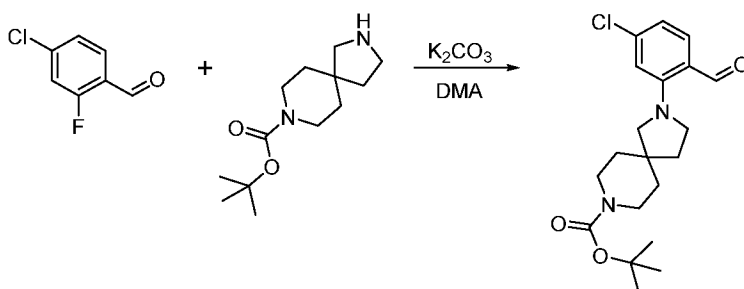


Указанное в заголовке соединение получали из 2-(8-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-4-хлорбензальдегида и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 2, с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(8-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде масла (10 мг, выход 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,28 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 3,66 - 3,41 (m, 10H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,52 - 2,39 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия 1: синтез *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



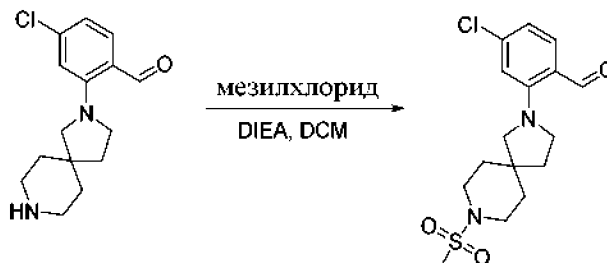
Указанное в заголовке соединение получали, как описывали и применяли ранее в примере 29, на стадии 1, с получением *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде масла (469 мг, выход 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,01 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 4H), 1,49 - 1,46 (m, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 2: синтез 4-хлор-2-(2,8-diazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида



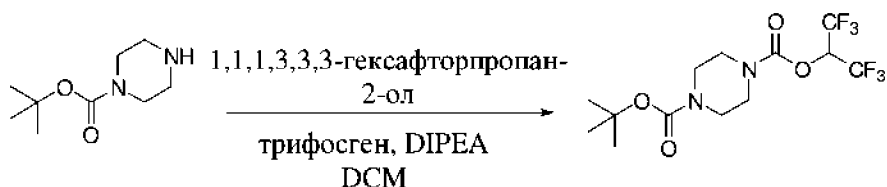
Указанное в заголовке соединение получали, как описывали и применяли ранее в примере 29, на стадии 2, с получением 4-хлор-2-(2,8-diazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,01 (s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 4H), 2,01 - 1,77 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 4H).

Стадия 3: синтез 4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида



4-Хлор-2-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегид (175 мг, 0,630 ммоль, 1 экв.) добавляли в колбу с последующим добавлением DCM (6 мл) и DIPEA (439 мкл, 2,52 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали течение 2 ч. и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям мезилхлорид (58 мкл, 0,756 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. и разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (3 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,99 (s, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 5H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 357 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез 1-(*трет*-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали из коммерчески доступного *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 4, с получением 1-(*трет*-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата в виде твердого вещества. (1,38 г, выход 91%). ¹H ЯМР

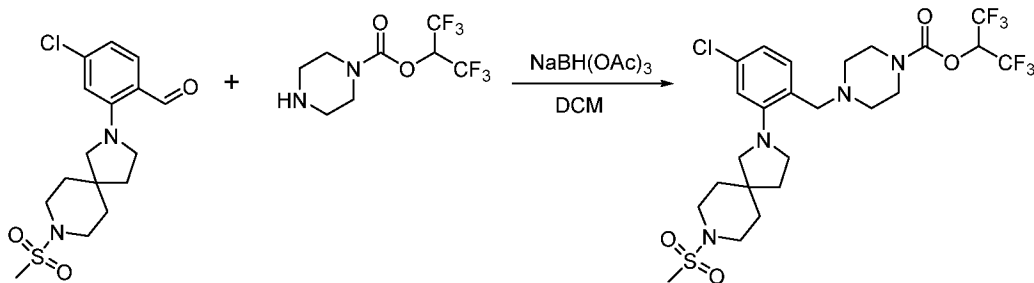
(400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,87 - 5,69 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 8H), 1,49 (s, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 381 [M+H]⁺.

Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали непосредственно из 1-(*трет*-бутил)-4-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-пиперазин-1,4-дикарбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 3, с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата в виде масла (1 г, выход 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,77 - 5,59 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 4H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 1,77 (s, 1H). LCMS (ESI, масса/заряд): 381 [M+H]⁺.

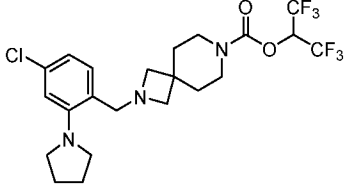
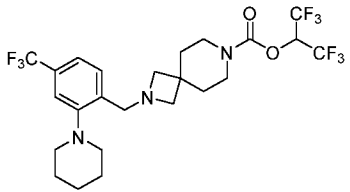
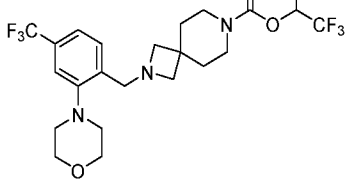
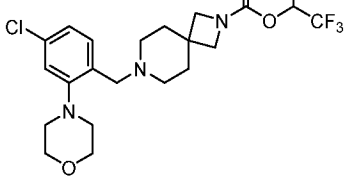
Стадия 6: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



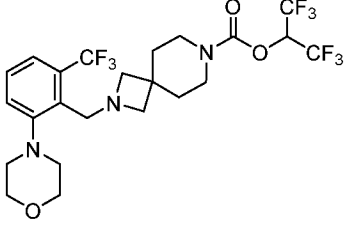
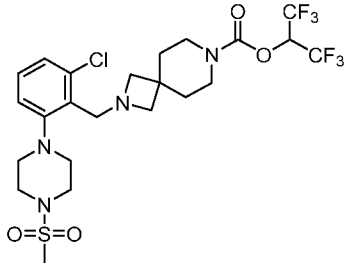
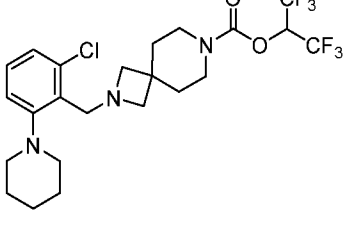
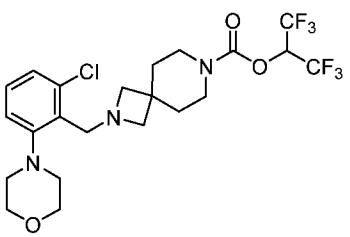
Указанное в заголовке соединение получали из 4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензальдегида и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-илпиперазин-1-карбоксилата в соответствии с иллюстративной процедурой из примера 28, стадии 2, с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде масла (23 мг, выход 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,28 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 2H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 6H), 3,37 - 3,21 (m, 6H), 3,11 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,50 - 2,39 (m, 4H), 1,87 - 1,75 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 621 [M+H]⁺.

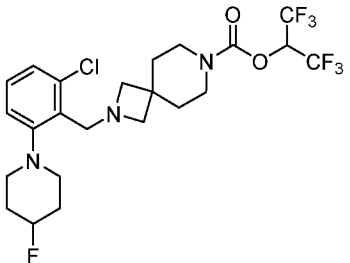
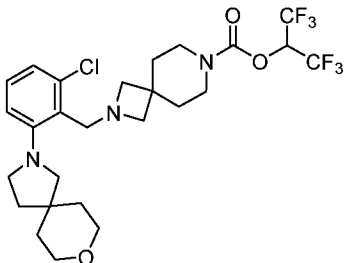
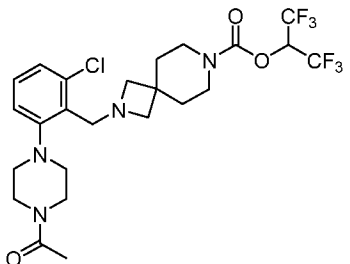
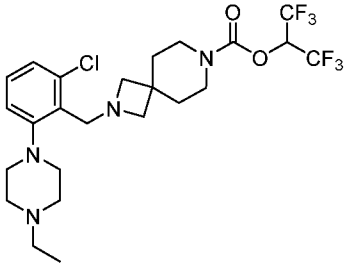
Примеры 31-242 получали с помощью аналогичных процедур, как описано в примерах 1-30.

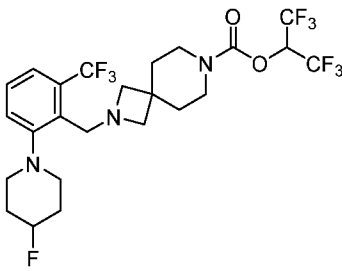
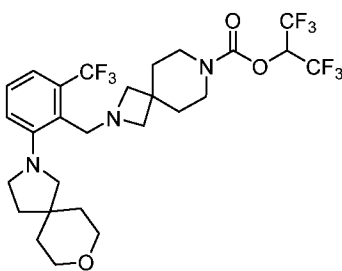
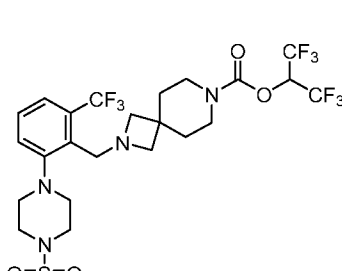
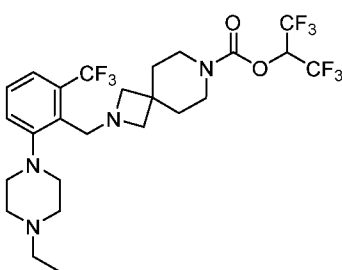
При м.	Структура	Название	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, метанол- <i>d</i> 4)	MS [M+H] ⁺
31		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- ((1-этил-1,2,3,4- тетрагидрохиолин-8- ил)метил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат	δ 7,28 (br, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 3,76 - 3,80 (m, 4H), 3,43 (br, 2H), 3,03 - 3,06 (m, 2H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,39 (br, 4H), 1,77 - 1,83 (m, 6H), 1,21 (t, J = 6,0 Гц, 3H)	494
32		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(тетрагидро-1H- фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 1,72-1,76 (m 4H), 2,97-2,99 (m, 4H), 3,13-3,15 (m, 6H), 3,42-3,45 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,99-4,03 (m, 2H), 5,62-5,87 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,6Hz, 1H).	
33		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- (2-(тетрагидро-1H- фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 1,63-1,85 (m, 4H), 2,09-2,39 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 4H), 3,08-3,11 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,85-4,03 (m, 6H), 4,05-4,06 (m, 2H), 5,62-5,87 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 1H).	

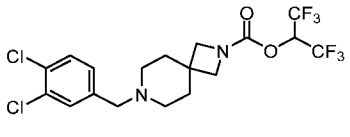
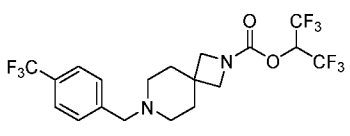
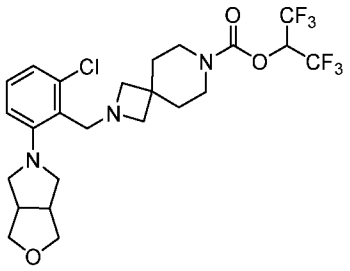
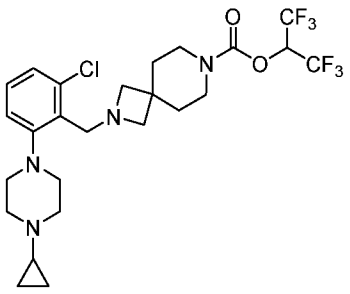
34		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-хлор-2-(пирролидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспи́ро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,81 - 6,84 (m, 2H), 5,68 - 5,78 (m, 1H), 3,62 (br, 2H), 3,45 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,18 (t, J = 6,3 Гц, 4H), 3,05 (br, 4H), 1,91 - 2,00 (m, 4H), 1,75 - 1,82 (m, 4H)	514
35		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(пиперидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-diazаспи́ро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,48 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,4 Гц, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,85 (t, J = 5,4 Гц, 4H), 1,69 - 1,83 (m, 8H), 1,59 - 1,62 (m, 2H)	562
36		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-морфолино-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-diazаспи́ро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,86 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,73 (br, 2H), 3,47 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 2,97 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 1,80 (br, 4H)	564
37		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- (4-хлор-2- морфолинобензил)-2,7- diazаспи́ро[3.5]нонан-2- карбоксилат	δ 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 - 7,06 (m, 2H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 8H), 3,52 (br, 2H), 2,95 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 2,37 (br, 4H), 1,76 (br, 4H)	530

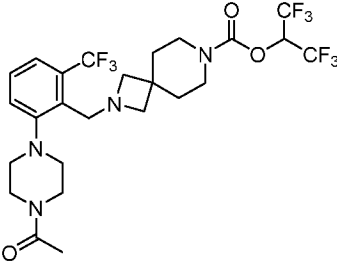
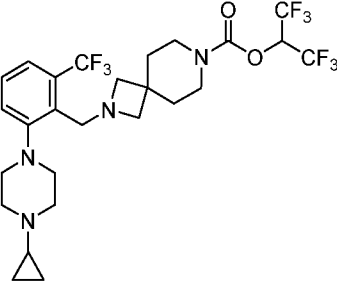
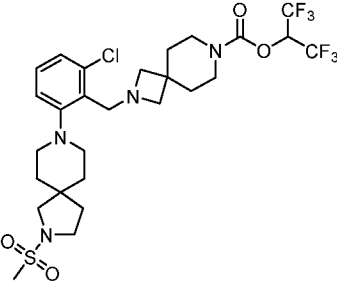
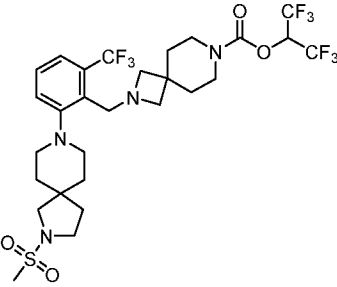
38		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-хлор-2-(пиперидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,00 - 7,02 (m, 2H), 2,69 - 5,79 (m, 1H), 3,69 (br, 2H), 3,46 (br, 4H), 3,13 (br, 4H), 2,82 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 1,80 - 1,82 (m, 4H), 1,67 - 1,73 (m, 4H), 1,58 - 1,59 (m, 2H)	528
39		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-хлор-2- морфолинобензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,30 (br, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 5,69 - 5,79 (m, 1H), 3,84 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,65 (br, 2H), 3,46 (br, 4H), 3,07 (br, 4H), 2,94 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 1,79 (br, 4H)	530
40		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- (2-морфолино-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат	δ 7,58 (d, J = 7,8 Гц 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 8H), 3,53 (br, 2H), 2,97 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,38 (br, 4H), 1,78 (t, J = 5,0 Гц, 4H)	564
41		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(пиперидин-1-ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,30 - 7,61 (m, 3H), 5,66 - 5,79 (m, 1H), 3,92 (br, 2H), 3,42 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,16 (br, 4H), 2,83 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 1,66 - 1,78 (m, 10H)	562
42		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(пирролидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 5,67 - 5,79 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,41 - 3,44 (m, 4H), 3,17 - 3,34 (m, 8H), 1,87 - 1,95 (m, 4H), 1,72 - 1,73 (m, 4H)	514

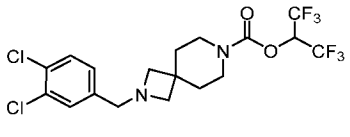
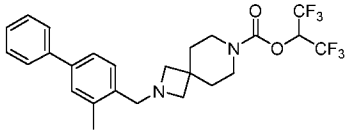
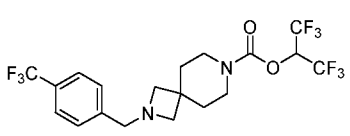
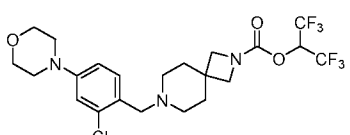
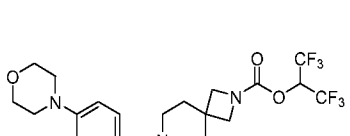
43		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-морфолино-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,34 - 7,61 (m, 3H), 5,63 - 5,76 (m, 1H), 3,88 (br, 6H), 3,43 (br, 5H), 3,18 (br, 2H), 2,74 - 2,97 (m, 5H), 1,61 - 1,90 (m, 4H)	564
44		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(4- (метилсульфонил)пипераз ин-1-ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,02 - 7,18 (m, 2H), 6,91 (br, 1H), 5,69 - 5,79 (m, 1H), 3,96 (br, 2H), 3,38 - 3,69 (m, 8H), 3,17 (br, 8H), 2,87 (s, 3H), 1,72 (br, 4H)	607
45		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(пиперидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,06 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 7,03 (m, 1H), 5,67 - 5,79 (m, 1H), 3,90 (br, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 4H), 3,22 (br, 4H), 2,87 - 2,90 (m, 4H), 1,43 - 1,71 (m, 10H)	528
46		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6- морфолинобензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 1H), 5,67 - 5,80 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,83 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,41 - 3,45 (m, 4H), 3,19 (br, 4H), 3,04 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 1,71 - 1,73 (m, 4H)	530

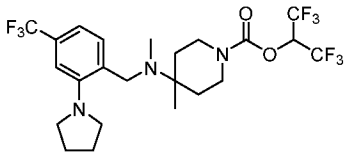
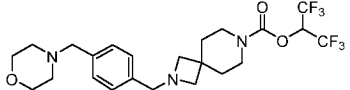
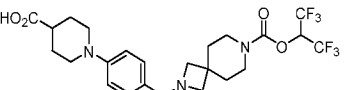
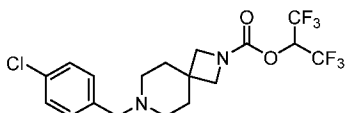
47		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(4- фторпиперидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 1H), 5,67 - 5,80 (m, 1H), 4,85 - 4,91 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 3,15 - 3,19 (m, 6H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 1,96 - 2,12 (m, 4H), 1,65 - 1,75 (m, 4H)	546
48		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(8-окса-2- азаспиро[4.5]декан-2- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,08 - 7,16 (m, 1H), 6,98 - 7,01 (m, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 5,67 - 5,77 (m, 1H), 3,87 (br, 2H), 3,70 - 3,76 (m, 4H), 3,36 - 3,48 (m, 4H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 3,05 - 3,21 (m, 6H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 8H)	584
49		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(4-ацетилпиперазин-1- ил)-6-хлорбензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,15 - 7,21 (m, 2H), 6,96 - 6,99 (m, 1H), 5,69 - 5,78 (m, 1H), 3,91 (br, 2H), 3,74 (br, 2H), 3,60 - 3,61 (m, 2H), 3,41 - 3,59 (m, 4H), 3,20 (br, 4H), 3,02 - 3,06 (m, 4H), 2,15 (s, 3H) 1,73 - 1,74 (m, 4H)	571
50		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(4- этилпиперазин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,02 - 7,05 (m, 1H), 5,69 - 5,78 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,42 - 3,45 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,08 (br, 4H), 2,46 - 2,61 (m, 6H), 1,69 - 1,75 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H)	557

51		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]но́нан-7-карбоксилат	δ 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 4,78 - 4,90 (m, 1H), 3,91 (br, 2H), 3,44 (br, 4H), 3,25 (br, 6H), 2,82 - 2,84 (m, 2H), 1,91 - 2,09 (m, 4H), 1,74 (br, 4H)	580
52		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-(8-окса-2-азаспи́ро[4.5]декан-2-ил)-6-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]но́нан-7-карбоксилат	δ 7,35 (s, 2H), 7,28 (br, 1H), 5,69 - 5,79 (m, 1H), 3,86 (br, 2H), 3,67 - 3,78 (m, 4H), 3,41 (br, 4H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,98 (br, 4H), 1,76 - 1,94 (m, 2H), 1,48 - 1,75 (m, 7H)	618
53		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]но́нан-7-карбоксилат	δ 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (br, 2H), 5,71 - 5,78 (m, 1H), 3,90 (br, 2H), 3,44 (br, 8H), 3,20 (br, 8H), 2,90 (s, 3H), 1,72 (br, 4H)	641
54		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспи́ро[3.5]но́нан-7-карбоксилат	δ 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,44 (br, 4H), 3,10 (s, 4H), 3,01 - 3,03 (m, 4H), 2,51 - 2,66 (m, 6H), 1,71 - 1,76 (m, 4H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H)	591

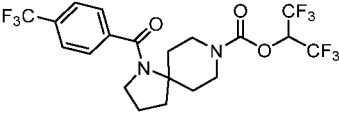
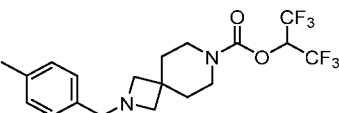
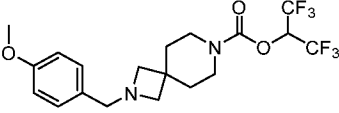
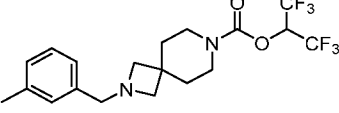
55		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7-(3,4-дихлорбензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат	δ 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 5,59 - 5,72 (m, 1H), 3,76 - 3,80 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,17 (br, 4H), 1,82 - 1,83 (m, 4H)	479
56		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7-(4-(трифторметил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат	δ 7,58 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,45 (br, 2H), 5,59 - 5,71 (m, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,36 (br, 4H), 1,68 - 1,82 (m, 4H)	479
57		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-хлор-6-(тетрагидро-1H- фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,12 - 7,23 (m, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 1H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 4,04 - 4,06 (m, 2H), 3,92 (br, 2H), 3,60 - 3,64 (m, 2H), 3,45 - 3,46 (m, 4H), 3,24 (br, 4H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 2,93 (br, 2H), 1,76 (br, 4H)	556
58		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(2-хлор-6-(4- циклопропилпиперазин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,16 - 7,26 (m, 2H), 7,03 - 7,05 (m, 1H), 5,66 - 5,85 (m, 1H), 3,96 (br, 2H), 3,13 - 3,52 (m, 8H), 3,00 (br, 4H), 2,78 (br, 4H), 1,73 (br, 5H), 0,45 - 0,50 (m, 4H)	569

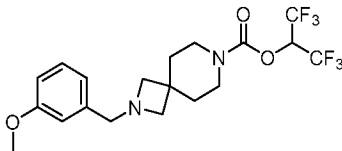
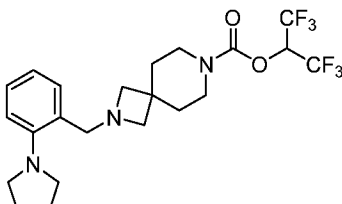
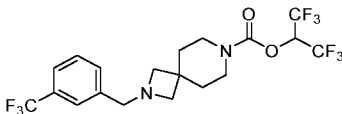
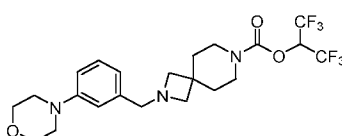
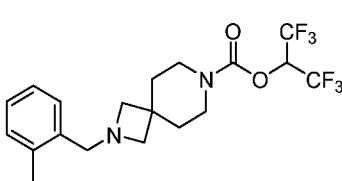
59		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(4-ацетилпиперазин-1- ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,50 - 7,52 (m, 1H), 7,37 (br, 2H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,65 - 3,94 (m, 6H), 3,45 (br, 4H), 3,14 (br, 4H), 2,95 - 2,99 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,74 (br, 4H)	605
60		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(4- циклопропилпиперазин-1- ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,54 - 7,64 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 4,09 (br, 2H), 3,63 (br, 4H), 3,18 (br, 4H), 2,96 (br, 4H), 2,83 (br, 4H), 1,75 (br, 5H), 0,52 - 0,54 (m, 4H)	603
61		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-6-(2- (метилсульфони́л)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 5,69 - 5,77 (m, 1H), 3,89 (br, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 6H), 3,21 - 3,35 (m, 6H), 3,00 - 3,09 (m, 2H), 2,90 - 2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,73 - 1,75 (m, 8H)	661
62		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(2-(метилсульфони́л)- 2,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-ил)-6- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,45 (br, 1H), 7,36 (br, 2H), 5,69 - 5,77 (m, 1H), 3,90 (br, 2H), 3,62 - 3,67 (m, 6H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 3,11 (br, 4H), 2,92 - 2,96 (m, 2H), 2,82 - 2,87 (m, 5H), 1,92 - 1,98 (m, 2H), 1,72 - 1,78 (m, 8H)	695

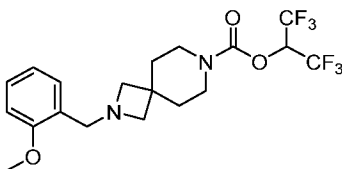
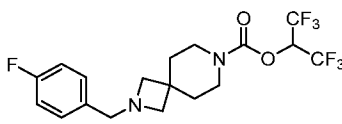
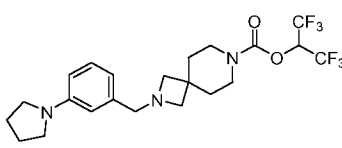
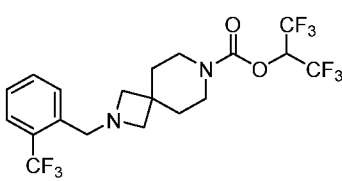
67		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3,4-дихлорбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,36 - 7,39 (m, 2H), 7,10 - 7,13 (m, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,05 (s, 4H), 1,75 - 1,82 (m, 4H)	479
68		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,59 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 7,38 - 7,56 (m, 4H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 5,71 - 5,80 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,77 - 1,84 (m, 4H)	501
69		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 3,08 (s, 4H), 1,76 - 1,83 (m, 4H)	479
70		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-7-(2-хлор-4-морфолинобензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	δ 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 - 6,79 (m, 1H), 5,59 - 5,71 (m, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (t, J = 3,6 Гц, 4H), 2,40 (br, 4H), 1,79 (t, J = 5,1 Гц, 4H)	530
71		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-7-(2-метил-4-морфолинобензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	δ 7,10 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 2H), 5,61 - 5,70 (m, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 8H), 3,41 (br, 2H), 3,14 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,32 (br, 7H), 1,76 (t, J = 5,1 Гц, 4H)	190 [C ₁₂ H ₁₆ N O] ⁺

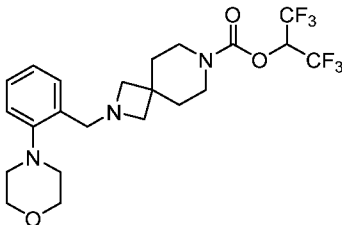
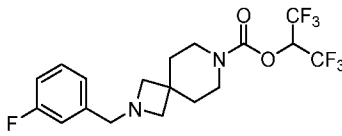
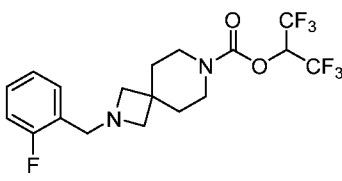
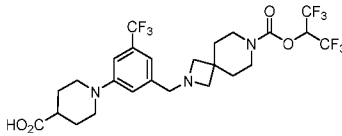
72		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,86 – 7,73 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 5,88 – 5,73 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 2H), 3,62 – 3,43 (m, 4H), 3,21 – 3,10 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 6H), 1,58 – 1,43 (m, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 3H).	550
73		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(4-(морфолинометил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,20 – 7,28 (m, 4H), 5,70 – 5,78 (m, 1H), 3,70 (t, $J = 6,0$ Гц, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,43 – 3,47 (m, 6H), 3,06 (s, 4H), 2,44 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H), 1,75 – 1,81 (m, 4H)	510
74		1-(4-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,17 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 5,68 – 5,76 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,56 – 3,69 (m, 2H), 3,42 (br, 8H), 2,86 (t, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,38 – 2,45 (m, 1H), 1,95 – 2,10 (m, 2H), 1,73 – 1,93 (m, 6H)	538
75		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-7-(4-хлорбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	(Ацетонитрил- <i>d</i> 3) δ 7,33 – 7,25 (m, 4H), 5,96 – 5,86 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,30 (br s, 4H – перекрывание пиком воды), 1,73 (t, 4H, $J = 5,3$ Гц)	441

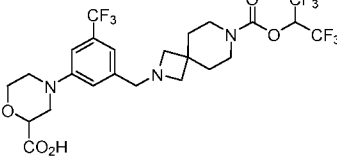
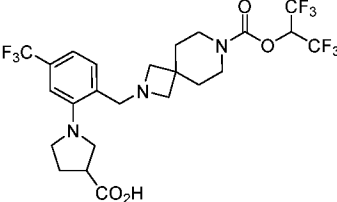
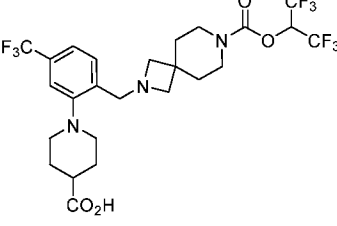
79		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-хлор-4- морфолинобензил)-2,7- диазаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,43 (br, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 - 6,88 (m, 1H), 5,69 - 5,77 (m, 1H), 3,83 - 4,08 (m, 6H), 3,46 (t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 3,29 (br, 3H), 3,14 - 3,18 (m, 5H), 1,85 (br, 4H)	530
80		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-(пирролидин-1- ил)бензил)-2,7- диазаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,52 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 6,0$ Гц, 4H), 3,26 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 3,05 (s, 4H), 1,94 - 2,04 (m, 4H), 1,73 - 1,79 (m, 4H)	160 [C ₁₁ H ₁₄ N] +
81		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-морфолинобензил)-2,7- диазаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,86 (t, $J =$ 4,5 Гц, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 3,14 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,04 (s, 4H), 1,74 - 1,80 (m, 4H)	496
82		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-метил-4- морфолинобензил)-2,7- диазаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,14 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,69 - 6,73 (m, 2H), 5,71 - 5,80 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 5,7$ Гц, 4H), 3,14 (t, $J =$ 4,8 Гц, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,76 - 1,82 (m, 4H)	510

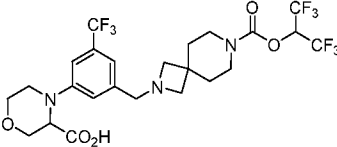
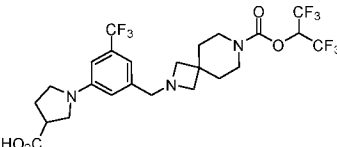
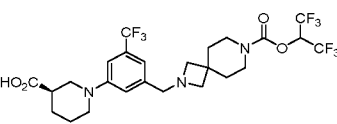
83		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-1-(4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,71 - 5,81 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,13 - 3,20 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,00 - 2,13 (m, 2H), 1,83 - 1,88 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H).	507
84		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(4-метилбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,14 - 7,21 (m, 4H), 5,73 - 5,82 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,77 - 1,84 (m, 4H)	425
85		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(4-метоксибензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,20 - 7,24 (m, 2H), 6,86 - 6,90 (m, 2H), 5,73 - 5,82 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,06 (s, 4H), 1,77 - 1,83 (m, 4H)	441
86		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2-(3-метилбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,11 (m, 3H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,78 - 1,85 (m, 4H)	425

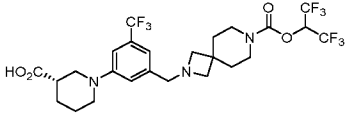
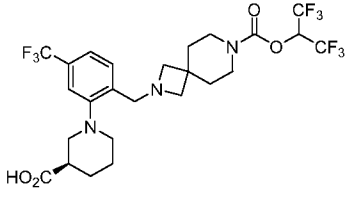
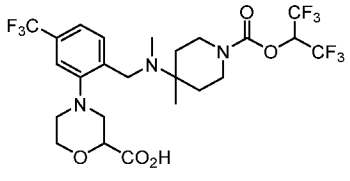
87		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-метоксибензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,23 - 7,29 (m, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 3H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,6 Гц, 4H) 3,09 (s, 4H), 1,78 - 1,84 (m, 4H)	441
88		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(пирролидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,12 - 3,22 (m, 8H), 1,91 - 2,01 (m, 4H), 1,79 - 1,86 (m, 4H)	480
89		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-(трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,39 - 7,54 (m, 4H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,07 (s, 4H), 1,76 - 1,83 (m, 4H)	479
90		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-морфолинобензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,19 - 7,24 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 - 6,80 (m, 2H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,86 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,4 Гц, 4H), 3,16 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,07 (s, 4H), 1,75 - 1,81 (m, 4H)	496
91		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-метилбензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,14 - 7,17 (m, 3H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,76 - 1,82 (m, 4H)	425

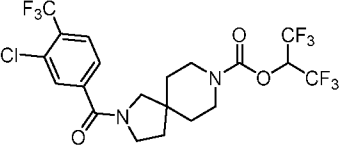
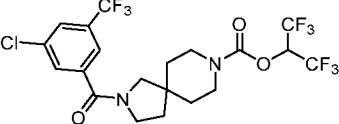
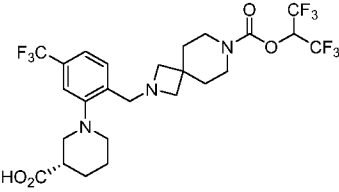
92		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-метоксибензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,12 (s, 4H), 1,76 - 1,82 (m, 4H)	441
93		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (4-фторбензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,22 - 7,26 (m, 2H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,05 (s, 4H), 1,75 - 1,81 (m, 4H)	429
94		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-(пирролидин-1- ил)бензил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат	δ 7,11 - 7,15 (m, 1H), 6,49 - 6,58 (m, 3H), 6,07 - 6,17 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (br, 4H), 3,29 - 3,38 (m, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,00 - 2,07 (m, 4H), 1,72 - 1,80 (m, 4H)	480
95		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,12 (s, 4H), 1,79 - 1,86 (m, 4H)	479

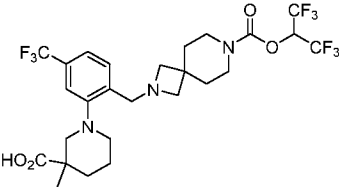
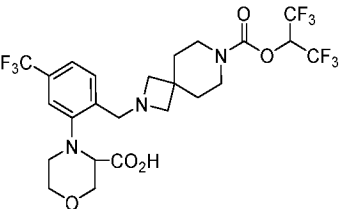
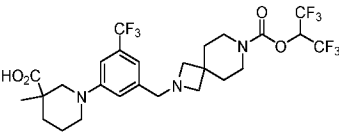
96		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(2-морфолинобензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,34 - 7,37 (m, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 0,2H), 7,22 - 7,25 (m, 0,8H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,85 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,96 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 1,75 - 1,82 (m, 4H)	496
97		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(3-фторбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,28 - 7,30 (0,4 H), 7,23 - 7,25 (m, 0,6H), 6,90 - 7,05 (m, 3H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,06 (s, 4H), 1,72 - 1,86 (m, 4H)	429
98		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(2-фторбензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат	δ 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5,7 Гц, 4H), 3,11 (s, 4H), 1,75 - 1,81 (m, 4H)	429
99		1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,06 - 6,15 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,68 - 3,78 (m, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 4H), 3,41 (s, 4H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 6H).	606

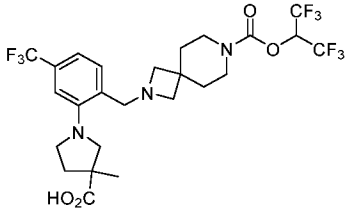
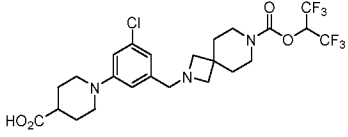
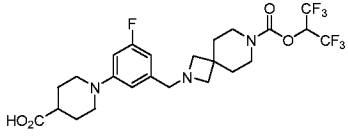
100		4-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновая кислота	δ 7,20 - 7,28 (m, 3H), 6,08 - 6,17 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,06 - 4,15 (m, 2H), 3,72 - 3,97 (m, 6H), 3,51 - 3,52 (m, 5H), 2,77 - 2,94 (m, 2H), 1,90 (br, 4H).	608
101		1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота	δ 7,55-7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 6,09 - 6,18 (m, 1H), 4,62 - 4,67 (m, 1H), 4,42 - 4,46 (m, 1H), 3,73 - 3,83 (m, 4H), 3,51 - 3,58 (m, 5H), 3,36 - 3,37 (m, 1H), 3,00 - 3,13 (m, 2H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 2,40 - 2,45 (m, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 1,94 - 1,96 (m, 4H)	592
102		1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,51 - 3,56 (m, 4H), 3,12 - 3,16 (m, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,05 - 2,09 (m, 2H), 1,96 - 1,99 (m, 6H).	606

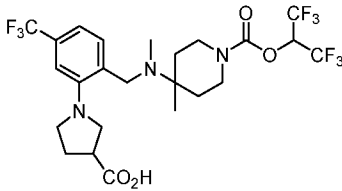
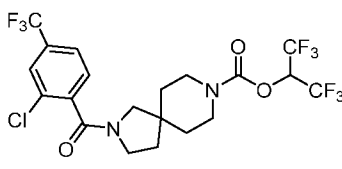
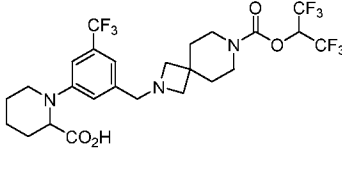
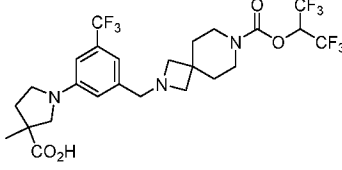
103		4-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-3-карбоновая кислота	δ 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,08 - 6,17 (m, 1H), 4,48 - 4,52 (m, 1H), 4,30 (br, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,97 - 4,03 (m, 1H), 3,66 - 3,87 (m, 6H), 3,48 - 3,55 (m, 6H), 1,84 - 1,89 (m, 4H).	608
104		1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота	δ 6,92 - 6,94 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,08 - 6,19 (m, 1H), 4,22 (br, 2H), 3,77 (br, 4H), 3,31 - 3,57 (m, 8H), 3,08 - 3,18 (m, 1H), 2,21 - 2,33 (m, 2H), 1,88 (br, 4H).	592
105		(R)-1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоновая кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,28 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,68 - 5,77 (m, 1H), 3,83 - 3,97 (m, 3H), 3,36 - 3,54 (m, 9H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 2,88 - 2,92 (m, 1H), 2,57 - 2,61 (m, 1H), 2,05 - 2,08 (m, 1H), 1,81 - 1,96 (m, 5H), 1,61 - 1,71 (m, 2H).	606

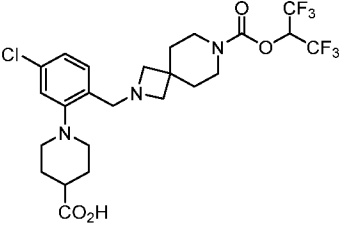
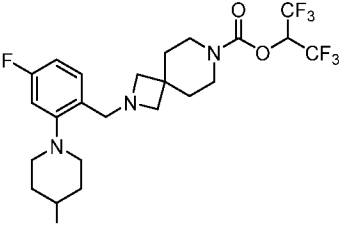
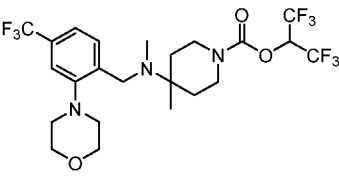
106		(S)-1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоновая кислота	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,68 - 5,77 (m, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 3H), 3,38 - 3,54 (m, 9H), 3,01 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 2,92 (m, 1H), 2,56 - 2,61 (m, 1H), 2,07 - 2,09 (m, 1H), 1,72 - 1,89 (m, 5H), 1,68 - 1,72 (m, 2H).	606
107		(R)-1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоновая кислота	δ 7,66 - 7,68 (m, 2H), 7,53 - 7,55 (m, 1H), 6,10 - 6,20 (m, 1H), 4,56 - 4,59 (m, 1H), 4,31 - 4,34 (m, 1H), 3,96 (br, 2H), 3,82 - 3,84 (m, 2H), 3,51 - 3,71 (m, 4H), 3,22 - 3,25 (m, 1H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 1H), 2,66 (br, 1H), 2,28 (br, 1H), 2,02 - 2,03 (m, 4H), 1,76 - 1,86 (m, 3 H).	606
108		4-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоновая кислота	δ 7,76 - 7,78 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 6,05 - 6,18 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 4H), 3,75 - 3,82 (m, 3H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 2,89 - 3,05 (m, 3H), 2,32 (br, 3H), 1,97 - 2,00 (m, 2H), 1,82 (br, 2H), 1,35 (br, 3H).	610

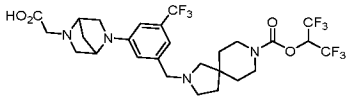
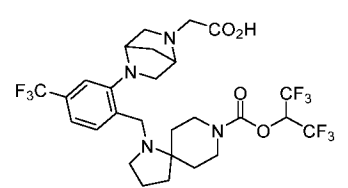
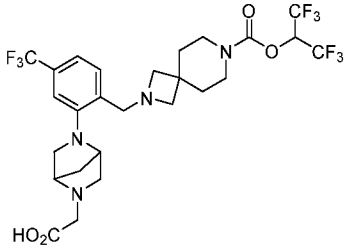
109		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-хлор-4- (трифторметил)бензоил)- 2,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,64 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 5,66 - 5,82 (m, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 2H), 3,41 - 3,58 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,53 - 1,70 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 541 [M+H]⁺.	541
110		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (3-хлор-5- (трифторметил)бензоил)- 2,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,66 - 7,69 (m, 3H), 5,68 - 5,80 (m, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 2H), 3,47 - 3,59 (m, 5H), 3,29 (s, 1H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,56 - 1,72 (m, 4H).	541
111		(S)-1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- ил)метил)-5- (трифторметил)фенил)пип- еридин-3-карбоновая кислота	δ 7,66 - 7,69 (m, 2H), 7,54 - 7,56 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,57 - 4,62 (m, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,98 (br, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 3,53 - 3,55 (m, 4H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 3,02 - 3,07 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 2,29 - 2,32 (m, 1H), 2,03 - 2,04 (m, 4H), 1,73 - 1,84 (m, 3H).	606

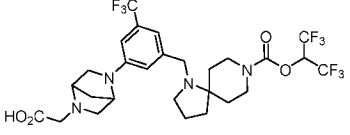
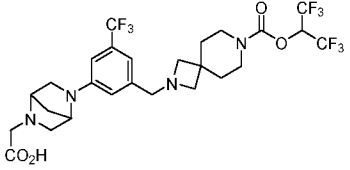
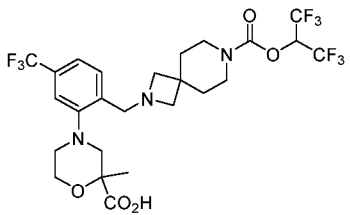
112		1-(2-((7-(((1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота	δ 7,67 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 4,60 - 4,64 (m, 1H), 4,25 - 4,30 (m, 1H), 4,06 - 4,08 (m, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 3,53 - 3,55 (m, 4H), 3,21 - 3,25 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,34 - 2,38 (m, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 4H), 1,72 - 1,77 (m, 2H), 1,21 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).	620
113		4-(2-((7-(((1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин-3-карбоновая кислота	(Хлороформ-d) δ 7,66 (s, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 5,67 - 5,77 (m, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 4,30 - 4,35 (m, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 1H), 3,89 - 3,97 (m, 1H), 3,54 - 3,67 (m, 7H), 3,45 (br, 4H), 2,86 - 2,94 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 1H), 1,91 (br, 4H).	608
114		1-(3-((7-(((1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота	δ 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,06 - 6,14 (m, 1H), 3,90 - 3,96 (m, 3H), 3,41 - 3,48 (m, 9H), 2,83 - 2,92 (m, 1H), 2,71 - 2,75 (m, 1H), 2,16 - 2,20 (m, 1H), 1,69 - 1,82 (m, 6H), 1,34 - 1,39 (m, 1H), 1,20 (s, 3H).	620

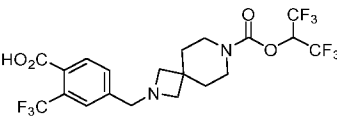
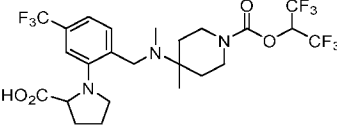
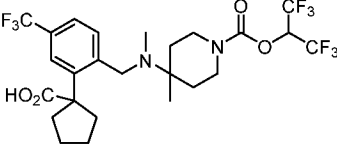
115		1-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота	δ 7,53 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,07 - 6,15 (m, 1H), 4,61 - 4,66 (m, 1H), 4,42 - 4,46 (m, 1H), 3,75 - 3,78 (m, 4H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 3,35 - 3,49 (m, 4H), 3,31 - 3,33 (m, 1H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 2,62 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 1,86 - 1,95 (m, 5H), 1,38 (s, 3H).	606
116		1-(3-Хлор-5-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 6,94 - 6,98 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,09 - 6,18 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (br, 6H), 3,41 - 3,61 (m, 4H), 2,80 - 2,84 (m, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 1H), 2,04 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 6H).	572
117		1-(3-Фтор-5-((7-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 6,90 (s, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,61 - 6,64 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 3,52 - 3,54 (m, 4H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 2,42 - 2,50 (m, 1H), 1,80 - 2,04 (m, 6H), 1,71 - 1,79 (m, 2H).	556

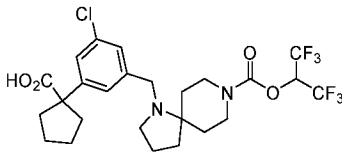
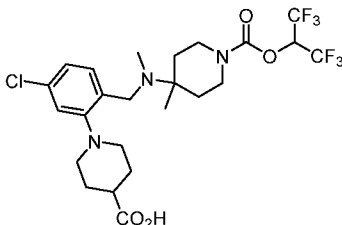
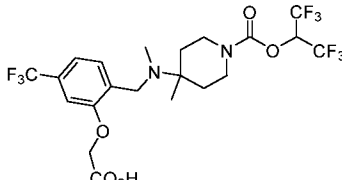
118		1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота	δ 7,77 - 7,80 (m, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 6,07 - 6,20 (m, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 4H), 3,45 - 3,49 (m, 1H), 3,06 - 3,32 (m, 4H), 2,23 - 2,31 (m, 5H), 1,92 - 2,09 (m, 2H), 1,51 - 1,70 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).	594
119		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-2-(2-хлор-4-(трифторметил)бензоил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	(диметилсульфоксид- <i>d6</i>) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 6,50 - 6,62 (m, 1H), 3,40 - 3,59 (m, 6H), 3,15 - 3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,48 - 1,60 (m, 4H).	541
120		1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-2-карбоновая кислота	δ 7,15 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,08 - 6,16 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 4H), 3,56 - 3,60 (m, 1H), 3,47 (br, 4H), 3,31 - 3,39 (m, 1H), 2,30 - 2,35 (m, 1H), 1,84 (br, 6H), 1,49 - 1,70 (m, 3H).	606
121		1-(3-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота	δ 6,90 - 6,94 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,16 - 4,26 (m, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,41 - 3,52 (m, 6H), 3,15 - 3,18 (m, 1H), 2,49 - 2,57 (m, 1H), 1,88 - 1,97 (m, 5H), 1,40 (s, 3H).	606

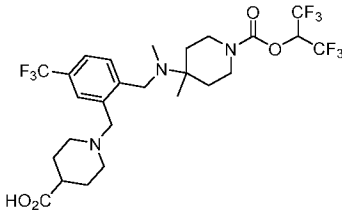
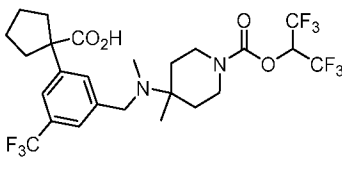
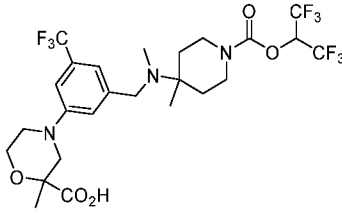
122		1-(5-Хлор-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,34 - 3,54 (m, 4H), 3,08 - 3,12 (m, 2H), 2,75 - 2,79 (m, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 2,06 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 2,03 (m, 6H).	572
123		1-(5-Фтор-2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,42 - 7,44 (m, 1H), 7,03 - 7,04 (m, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,54 (br, 4H), 3,09 - 3,13 (m, 2H), 2,74 - 2,78 (m, 2H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,07 - 2,08 (m, 2H), 1,97 - 2,03 (m, 6H).	556
124		N-(1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)-N-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)глицин	δ 7,77 - 7,80 (m, 1H), 7,63 (br, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 6,16 - 6,24 (m, 1H), 4,45 (br, 2H), 4,16 - 4,17 (m, 2H), 3,87 - 3,89 (m, 4H), 3,55 (br, 2H), 3,19 - 3,24 (m, 2H), 3,02 - 3,05 (m, 4H), 2,14 (br, 4H), 1,61 (s, 3H).	610

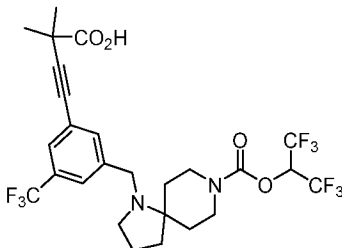
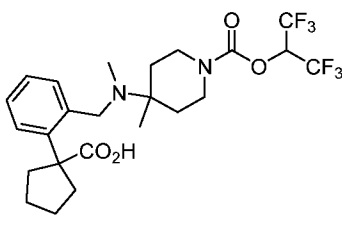
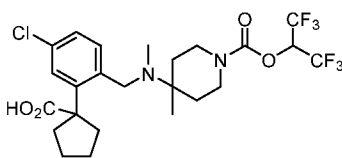
125		2-(5-{3-[(8-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,00 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,08 - 6,13 (m, 1H), 4,68 (br, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,36 - 3,77 (m, 12H), 2,69 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,22 - 2,35 (m, 2H), 1,75 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,55 - 1,62 (m, 4H).	647
126		2-(5-{2-[(8-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 2H), 6,08 - 6,16 (m, 1H), 4,42 - 4,86 (m, 2H), 4,17 - 4,22 (m, 2H), 3,66 - 3,83 (m, 6H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 3,08 - 3,16 (m, 2H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 2H), 1,94 - 1,98 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 4H), 1,57 - 1,70 (m, 2H).	647
127		2-(5-{2-[(7-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,46 - 7,48 (m, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 2H), 6,08 - 6,13 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,60 - 3,81 (m, 6H), 3,56 - 3,59 (m, 1H), 3,39 - 3,55 (m, 4H), 3,32 - 3,35 (m, 1H), 3,15 (s, 4H), 2,21 - 2,25 (m, 2H), 1,79 (br, 4H).	633

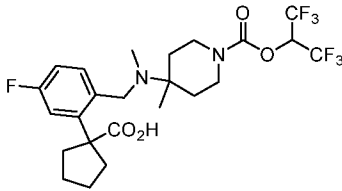
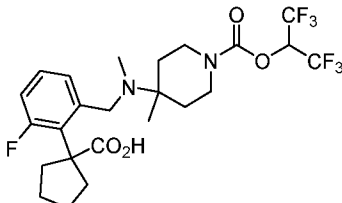
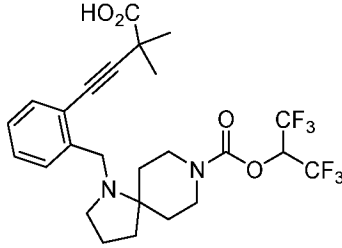
128		2-(5-{3-[(8-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,09 - 6,17 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,16 - 4,20 (m, 2H), 3,53 - 3,79 (m, 7H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 3,00 - 3,16 (m, 2H), 2,70 - 2,74 (m, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 2H), 1,92 - 1,95 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 4H), 1,50 - 1,62 (m, 2H).	647
129		2-(5-{3-[(7-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,5-дiazабикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,00 (s, 1H), 6,85 - 6,89 (m, 2H), 6,12 - 6,16 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,71 - 3,79 (m, 5H), 3,40 - 3,65 (m, 6H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,26 (s, 4H), 2,34 - 2,39 (m, 1H), 2,24 - 2,28 (m, 1H), 1,81 (br, 4H).	633
130		4-(2-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2-метилморфолин-2-карбоновая кислота	δ 7,70 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 4,57 - 4,71 (m, 2H), 4,08 - 4,11 (m, 2H), 3,85 - 3,97 (m, 4H), 3,46 - 3,53 (m, 5H), 2,96 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,89 (m, 1H), 2,74 - 2,77 (m, 1H), 1,99 (br, 4H), 1,38 (s, 3H).	622

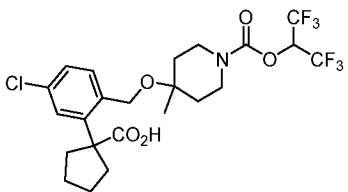
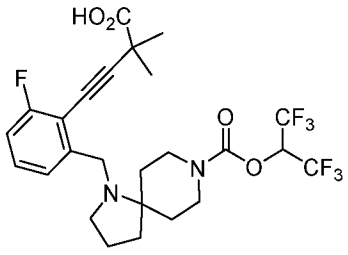
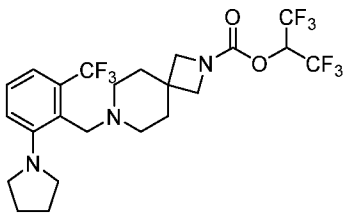
131		4-((7-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойная кислота	δ 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,75 (m, 1H), 7,57 - 7,59 (m, 1H), 6,08 - 6,18 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,52 - 3,53 (m, 4H), 1,93 (br, 4H).	523
132		(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пролин	δ 7,80 (s, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 6,15 - 6,19 (m, 1H), 4,90 (br, 1H), 4,07 - 4,26 (m, 3H), 3,75 - 3,79 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,15 - 3,30 (m, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,41 - 2,55 (m, 5H), 2,22 - 2,26 (m, 1H), 1,85 - 2,13 (m, 5H), 1,60 (s, 3H).	594
133		1-(2-{{(1-{{(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,90 - 7,93 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 6,10 - 6,18 (m, 1H), 3,90 (br, 2H), 3,30 - 3,71 (br, 4H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,93 - 2,03 (m, 4H), 1,72 - 1,89 (m, 6H), 1,21 (s, 3H).	593

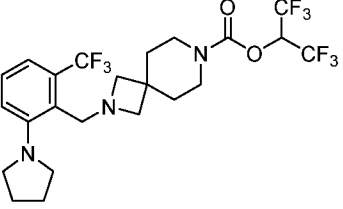
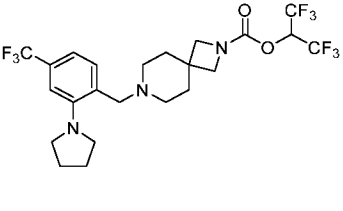
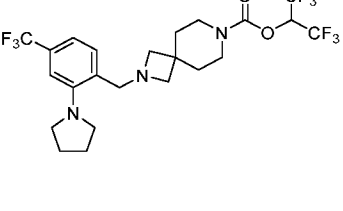
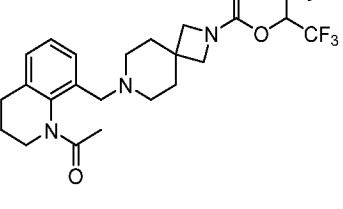
134		1-{3-Хлор-5-[(8- {[(1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2- ил)окси]карбонил}-1,8- диазаспиро[4.5]декан-1- ил)метил]фенил} циклопен тан-1-карбоновая кислота	δ 7,24 - 7,32 (m, 3H), 6,09 - 6,20 (m, 1H), 4,19 - 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,02 - 3,18 (m, 2H), 2,84 - 2,88 (m, 2H), 2,59 - 2,65 (m, 2H), 1,97 - 2,02 (m, 2H), 1,73 - 1,92 (m, 10H), 1,60 - 1,64 (m, 2H).	571
135		1-(5-Хлор-2-(((1- (((1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-4- метилпиперидин-4- ил)(метил)амино)метил)фе нил)пиперидин-4- карбоновая кислота	(Хлороформ -d) δ 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 2H), 6,06 - 6,15 (m, 1H), 3,51 - 3,66 (m, 6H), 3,00 - 3,04 (m, 2H), 2,64 - 2,71 (m, 2H), 2,26 - 2,33 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,91 - 2,00 (m, 6H), 1,55 (br, 2H), 1,20 - 1,32 (m, 1H), 1,13 (s, 3H).	574
136		2-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-4- метилпиперидин-4- ил)(метил)амино)метил)-5- (трифторметил)фенокси)у ксусная кислота	δ 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 4,65 - 4,69 (m, 3H), 4,18 (br, 2H), 3,70 - 4,00 (m, 1H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,07 (br, 4H), 1,58 (s, 3H).	555

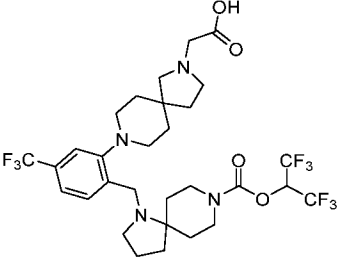
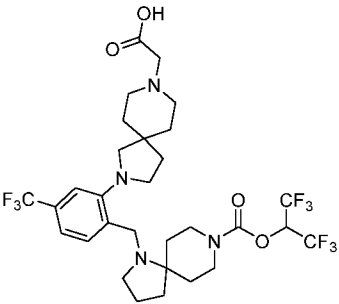
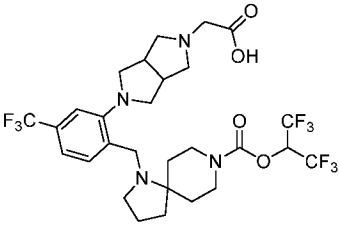
137		1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,83 - 7,74 (m, 3H), 6,16 - 6,22 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,71 - 4,04 (m, 4H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,03 (br, 2H), 2,63 (br, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,82 - 2,08 (m, 6 H), 1,76 - 1,78 (m, 2H), 1,39 (s, 3 H).	623
138		1-(3-{{[(1-{{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}-5-(трифторметил)фенил}циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,71 (s, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 2H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 3,62 - 3,77 (m, 6H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,74 - 2,02 (m, 10H), 1,18 (s, 3H).	593
139		4-(3-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2-метилморфолин-2-карбоновая кислота	δ 7,24 (s, 1H), 7,10 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 6,09 - 6,18 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 2H), 3,76 - 3,85 (m, 5H), 3,56 (br, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 2,85 - 2,93 (br, 1H), 2,71 - 2,74 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,97 - 1,98 (m, 2H), 1,73 (br, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).	624

140		4-{3-[(8-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил}-2,2-диметилбут-3-иновая кислота	δ 7,64 - 7,71 (m, 3H), 6,14 - 6,20 (m, 1H), 4,22 - 4,28 (m, 2H), 3,93 (br, 2H), 3,06 - 3,21 (m, 2H), 2,92 (br, 2H), 2,05 - 2,06 (m, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 4H), 1,67 - 1,70 (m, 2H), 1,56 (s, 6H).	603
141		1-(2-{[(1-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 4,27 (br, 2H), 4,03 - 4,07 (m, 2H), 3,29 - 3,43 (m, 2H), 2,79 - 2,80 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,93 - 2,09 (m, 4H), 1,76 - 1,87 (m, 6H), 1,45 (s, 3H).	525
142		1-(5-Хлор-2-{[(1-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 3,86 - 4,03 (m, 4H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02 - 2,07 (m, 2H), 1,77 - 1,90 (m, 8H), 1,32 (s, 3H).	559

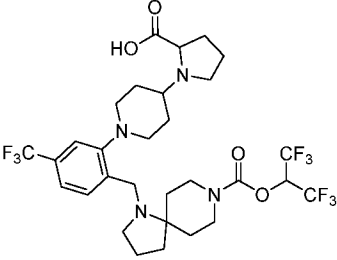
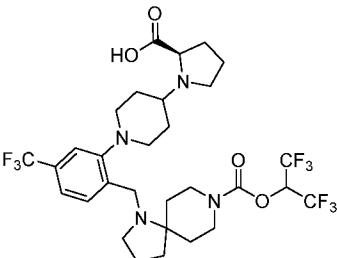
143		1-(5-Фтор-2-{[(1-{[(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 4,20 (br, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 2,72 - 2,76 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,83 - 2,10 (m, 10H), 1,40 (s, 3H).	543
144		1-(2-Фтор-6-{[(1-{[(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино]метил}фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 4,17 (br, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 2,82 - 2,85 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,97 - 2,08 (m, 4H), 1,89 - 1,95 (m, 2H), 1,75 - 1,77 (m, 4H), 1,35 (s, 3H).	543
145		4-{2-[(8-{[(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси]карбонил}-1,8-дизаспиро[4.5]декан-1-ил)метил]фенил}-2,2-диметилбут-3-иновая кислота	δ 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 4H), 3,35 (br, 2H), 3,06 - 3,22 (m, 2H), 2,25 - 2,31 (m, 2H), 2,00 - 2,1 (m, 4H), 1,90 - 1,94 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).	535

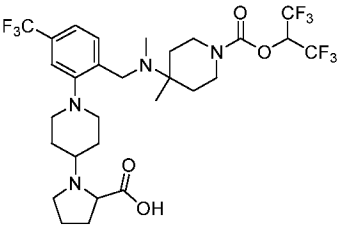
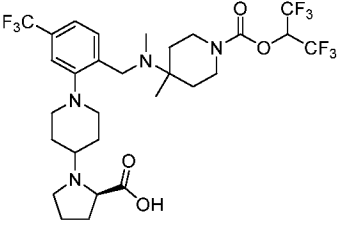
146		1-(5-Хлор-2-{[(1- {[(1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2- ил)окси]карбонил}-4- метилпиперидин-4- ил)окси]метил}фенил)цик- лопентан-1-карбоновая кислота	δ 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 6,08 - 6,17 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,86 - 3,90 (m, 2H), 3,28 - 3,37 (m, 2H), 2,48 - 2,56 (m, 2H), 1,99 (br, 2H), 1,95 (br, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 2H), 1,52 - 1,62 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).	568 [M+Na] ⁺
147		4-{2-Фтор-6-[(8- {[(1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2- ил)окси]карбонил}-1,8- диазаспиро[4.5]декан-1- ил)метил]фенил}-2,2- диметилбут-3-иновая кислота	δ 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 6,10 - 6,19 (m, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 4H), 3,05 - 3,26 (m, 4H), 2,18 - 2,23 (m, 2H), 1,99 - 2,07 (m, 4H), 1,84 - 1,88 (m, 2H), 1,53 (s, 6H)	553
148		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- (2-(пирролидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-диазаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат	δ 7,17 - 7,20 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 5,58 - 5,71 (m, 1H), 3,72 - 3,86 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,08 (t, J = 5,8 Гц, 4H), 2,23 (s, 4H), 1,92 (t, J = 6,2 Гц, 4H), 1,68 (t, J = 5,2 Гц, 4H)	548

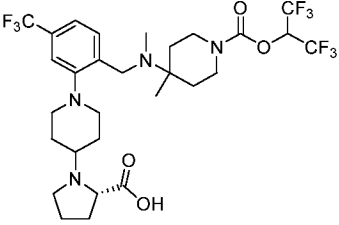
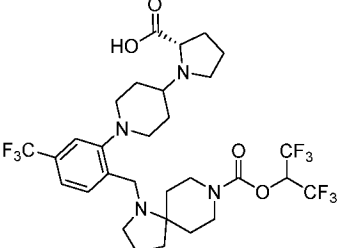
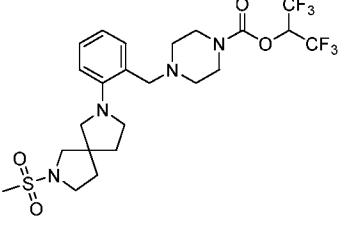
149		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(пирролидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 5,66 - 5,79 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,40 (t, J = 4,2 Гц, 4H), 3,13 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 2,99 (s, 4H), 1,94 (t, J = 6,0 Гц, 4H), 1,69 - 1,71 (m, 4H)	548
150		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- (2-(пирролидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат	δ 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 5,59 - 5,69 (m, 1H), 3,71 - 3,81 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,35 (s, 4H), 1,94 (s, 4H), 1,80 (s, 4H)	548
151		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-2- (2-(пирролидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 7-карбоксилат	δ 7,45 (d, t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,46 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 3,22 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 3,07 (s, 4H), 1,91 - 2,01 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 4H)	548
152		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-7- ((1-ацетил-1,2,3,4- тетрагидрохинолин-8- ил)метил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат	(DMSO- d_6) δ 7,30 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 7,14 (m, 2H), 6,16 - 6,24 (m, 1H), 3,71 - 4,95 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,67 - 2,21 (m, 13H)	508

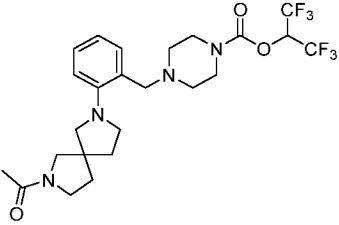
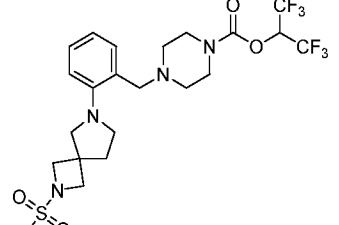
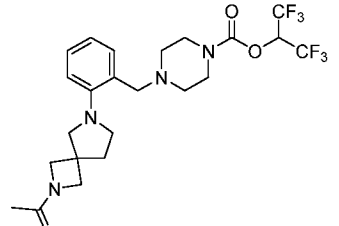
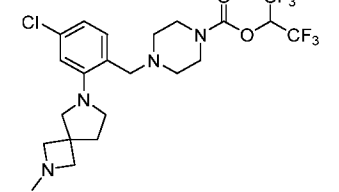
153		2-(8-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)уксусная кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,67 - 7,54 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 4H), 3,57 - 3,41 (m, 4H), 3,06 - 2,87 (m, 6H), 2,69 (s, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 5H), 1,79 - 1,72 (m, 4H), 1,70 - 1,54 (m, 1H), 1,55 - 1,52 (m, 2H)	689
154		2-(2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)уксусная кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,70 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,70 - 5,81 (m, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,44 - 3,24 (m, 6H), 3,24 - 2,92 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,17 - 1,66 (m, 12H), 1,61 - 1,43 (m, 2H)	689
155		2-(5-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)циклогексил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)уксусная кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,83 (s, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 4,01 - 3,81 (m, 3H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 3H), 3,06 - 2,68 (m, 9H), 1,89 (s, 4H), 1,78 - 1,59 (m, 4H)	661

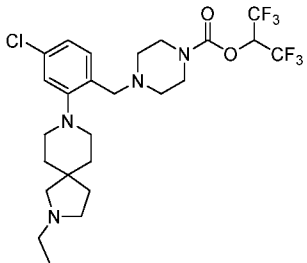
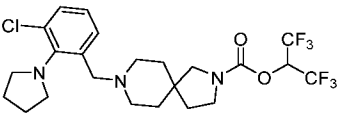
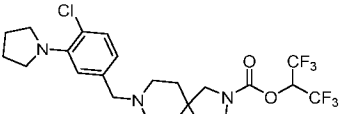
156		2-(2-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)уксусная кислота	δ 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 4,18 - 4,16 (m, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,64 - 3,59 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 4H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 2H)	675
157		2-(7-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,84 - 3,80 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,08 (s, 4H), 1,95 - 1,75 (m, 6H), 1,59 - 1,52 (m, 2H)	675
158		2-(7-(3-((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)уксусная кислота	δ 7,15 (s, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,13 - 6,10 (m, 1H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 3,07 - 3,03 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 4H), 1,93 - 1,91 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 4H), 1,72 - 1,51 (m, 2H)	675

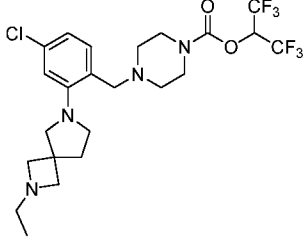
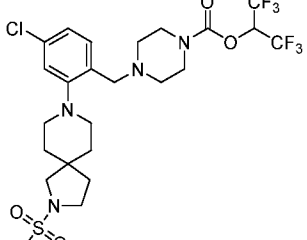
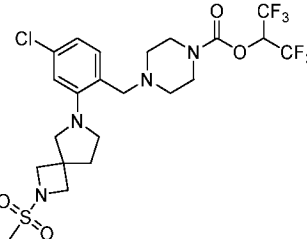
159		(1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-1- ил)метил)-5- (трифторметил)фенил)пип еридин-4-ил)пролин	δ 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 2H), 6,22 - 6,11 (m, 1H), 4,38 - 4,11 (m, 2H), 4,11 - 4,09 (m, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 3H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 3,34 - 3,07 (m, 5H), 2,82 - 2,80 (m, 2H), 2,72 - 2,71 (m, 2H), 2,49 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 6H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,58 - 1,56 (m, 2H)	689
160		(1-(2-((8-(((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-1- ил)метил)-5- (трифторметил)фенил)пип еридин-4-ил)-D-пролин	δ 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 2H), 6,16 - 6,11 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 3,80 - 3,77 (m, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,07 (m, 5H), 2,82 - 2,71 (m, 4H), 2,49 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 9H), 1,58 - 1,56 (m, 2H)	689

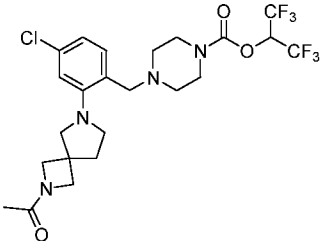
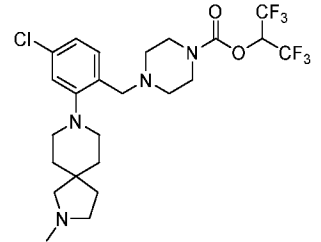
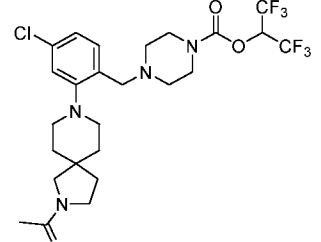
161		(1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)пролин	δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,17 - 6,14 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 5H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 1H), 3,26 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,50 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 5H), 2,04 - 1,93 (m, 5H), 1,57 - 1,54 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)	677
162		(1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-D-пролин	δ 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,16 - 6,12 (m, 1H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 5H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 3H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,41 - 2,39 (m, 1H), 2,26 - 2,23 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 5H), 2,04 - 1,93 (m, 5H), 1,57 - 1,54 (m, 2H), 1,14 (s, 3H)	677

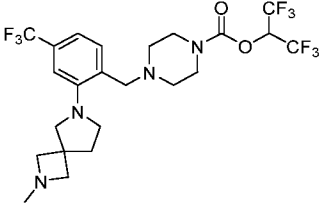
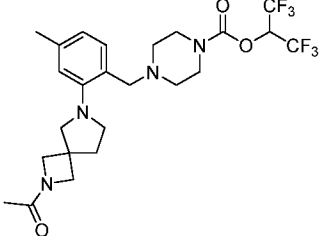
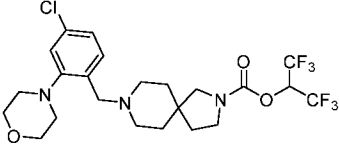
163		(1-(2-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-L-пролин	δ 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,15 - 6,12 (m, 1H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 5H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,42 - 2,39 (m, 1H), 2,26 - 2,23 (m, 2H), 2,15 - 2,11 (m, 5H), 2,04 - 1,93 (m, 5H), 1,56 - 1,54 (m, 2H), 1,14 (s, 3H)	677
164		(1-(2-(((8-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-L-пролин	δ 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 2H), 6,16 - 6,11 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 3H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,07 (m, 5H), 2,84 - 2,71 (m, 4H), 2,49 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 4H), 2,03 - 1,73 (m, 9H), 1,58 - 1,56 (m, 2H)	689
165		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(7-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-d) δ 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,39 - 3,45 (m, 9H), 3,23 - 3,36 (m, 4H), 3,11 - 3,14 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 1,88 - 2,12 (m, 4H)	573

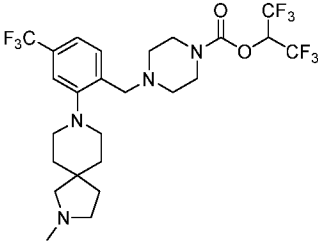
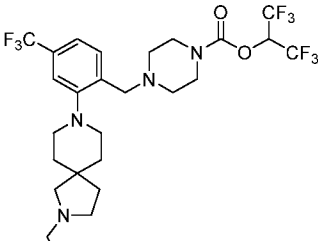
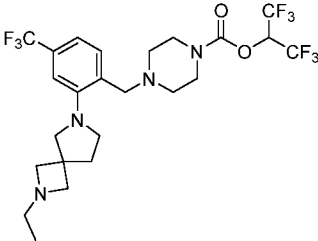
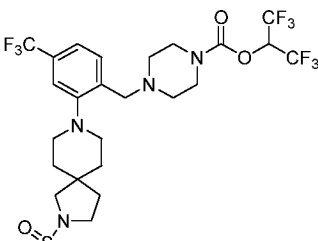
166		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(7-ацетил-2,7- дiazаспиро[4.4]нонан-2- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,34 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,21 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,46 - 3,64 (m, 9H), 3,27 - 3,44 (m, 3H), 3,11 - 3,23 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 1,87 - 2,08 (m, 7H)	537
167		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-(метилсульфонил)- 2,6-дiazаспиро[3.4]октан- 6-ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,38 - 7,40 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,92 - 3,94 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,16 - 2,20 (m, 2H)	559
168		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-ацетил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 6,92 - 6,98 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,02 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 3,99 (m, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,21 - 3,41 (m, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,15 - 2,20 (m, 2H), 1,90 (s, 3H)	523
169		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(2-метил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 2H), 5,72 - 5,79 (m, 1H), 3,53 - 3,54 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 6H), 2,38 - 2,46 (m, 7H), 2,12 (t, J = 6,8 Гц, 2H)	529

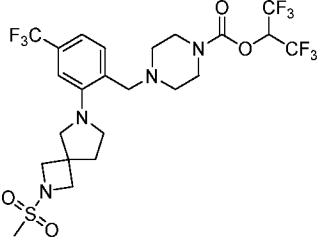
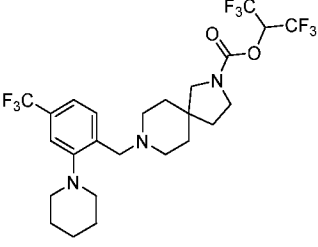
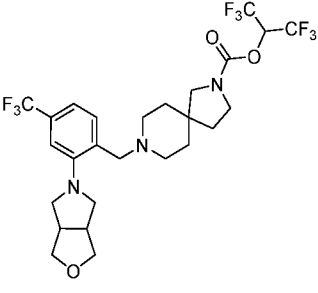
170		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(2-этил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,52 - 3,53 (m, 6H), 2,83 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 8H), 1,67 - 1,74 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,0 Гц, 3H)	571
171		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,34 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 5,69 - 5,78 (m, 1H), 3,49 - 3,56 (m, 4H), 3,28 - 3,32 (m, 2H), 3,19 - 3,23 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,95 - 2,03 (m, 4H), 1,76 - 1,83 (m, 2H), 1,59 (s, 4H)	528
172		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8-(4-хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,20 - 7,23 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 - 6,74 (m, 1H), 5,68 - 5,79 (m, 1H), 3,49 - 3,54 (m, 2H), 3,36 - 3,44 (m, 6H), 3,27 - 3,30 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 4H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,60 (s, 4H)	528

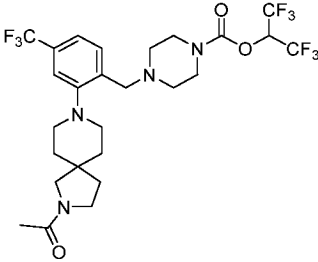
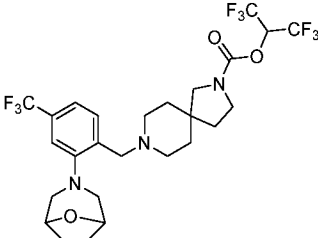
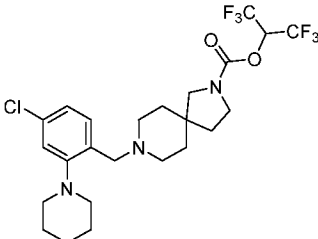
173		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(2-этил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,53 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,21 - 3,24 (m, 6H), 2,49 - 2,52 (m, 2H), 2,40 - 2,46 (m, 4H), 2,12 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 6,8 Гц, 3H)	543
174		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(2- (метилсульфонил)-2,8- diazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,04 - 7,05 (m, 2H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,52 - 3,54 (m, 6H), 3,44 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 2H), 2,81 - 2,86 (m, 5H), 2,47 (s, 4H), 1,90 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 4H)	621
175		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(2- (метилсульфонил)-2,6- diazаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,55 (s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,26 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,44 (s, 4H), 2,18 (t, J = 7,0 Гц, 2H)	593

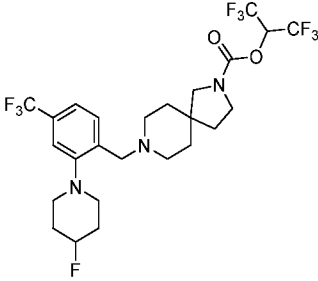
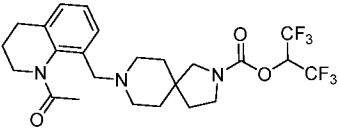
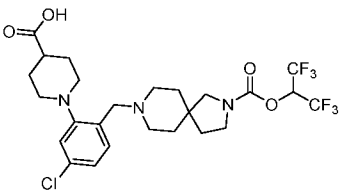
176		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-ацетил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)-4- хлорбензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 4,06 - 4,11 (m, 2H), 3,95 - 4,00 (m, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 6H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 3,33 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,18 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,90 (s, 3H)	557
177		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(2-метил-2,8- diazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,52 (s, 6H), 2,83 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 2,61 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 6H)	557
178		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-ацетил-2,8- diazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- хлорбензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 8H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,91 - 2,97 (m, 2H), 2,81 - 2,87 (m, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,06 - 2,07 (m, 3H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 1,69 - 1,74 (m, 4H)	585

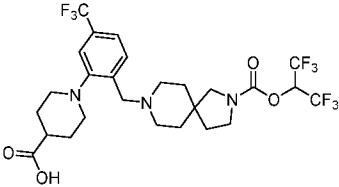
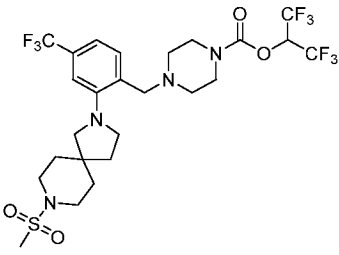
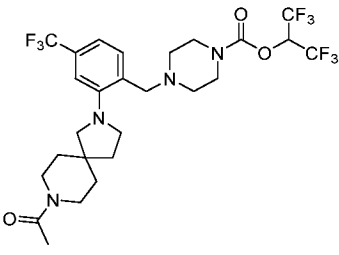
179		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-метил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 6H), 2,42 - 2,48 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (t, J = 6,8 Гц, 2H)	563
180		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-ацетил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,10 - 4,13 (m, 2H), 3,96 - 4,07 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,28 - 3,50 (m, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,20 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,90 (s, 3H)	591
181		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8- (4-хлор-2- морфолинобензил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 4H), 3,59 - 3,47 (m, 4H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,62 - 2,27 (m, 4H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 4H)	544

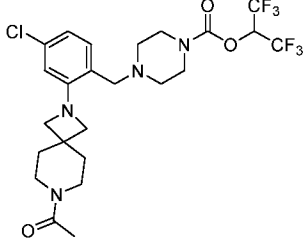
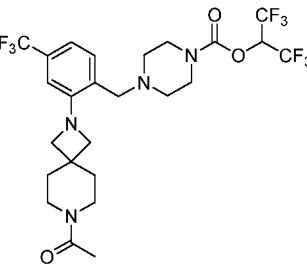
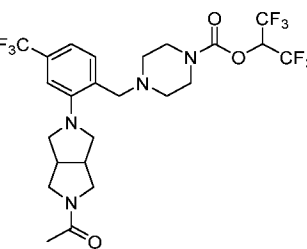
182		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-метил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 2H), 5,71 - 5,81 (m, 1H), 3,55 - 3,60 (m, 6H), 2,86 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,60 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,71 - 1,87 (m, 6H)	591
183		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-этил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 5,69 - 5,81 (m, 1H), 3,54 - 3,59 (m, 6H), 2,72 - 2,88 (m, 10H), 2,48 - 2,49 (m, 4H), 1,81 - 1,90 (m, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Гц, 3H)	605
184		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-этил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-6- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 6H), 2,45 - 2,54 (m, 6H), 2,15 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 7,0 Гц, 3H)	577
185		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-(метилсульфонил)- 2,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,56 - 3,60 (m, 6H), 3,45 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,87 - 2,98 (m, 7H), 2,48 - 2,50 (m, 4H), 1,91 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,72 - 1,77 (m, 4H)	655

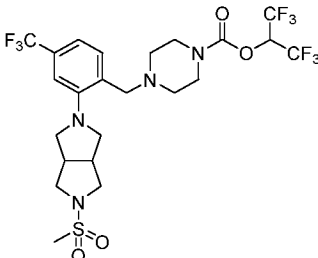
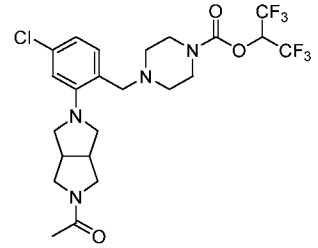
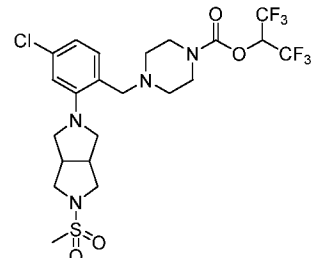
186		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-(метилсульфонил)- 2,6-дiazаспи́ро[3.4]октан- 6-ил)-4- (трифторметил)бензил)пи́п- еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,46 - 3,68 (m, 8H), 3,30 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,21 (t, J = 6,9 Гц, 2H)	627
187		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8- (2-(пиперидин-1-ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан- 2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 4H), 3,24 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 2,37 (d, J = 70,6 Гц, 4H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 6H)	576
188		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8- (2-(тетрагидро-1H- фу́ро[3,4-с]пи́ррол-5(3H)- ил)-4- (трифторметил)бензил)- 2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан- 2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,52 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 5,74 - 5,60 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,64 - 3,38 (m, 6H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,12 - 2,83 (m, 6H), 2,55 - 2,18 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 2H)	604

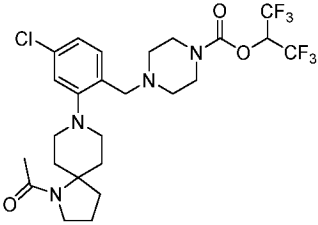
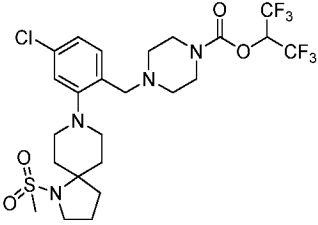
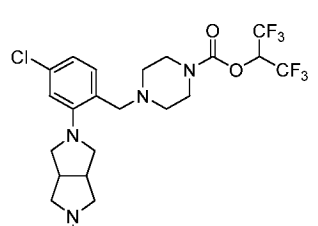
189		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,60 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 2,85 - 3,01 (m, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,30 - 2,31 (m, 3H), 1,82 - 1,94 (m, 2H), 1,73 - 1,77 (m, 4H)	619
190		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-8-(2-(8-окса-3-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,57 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 5,74 - 5,60 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 16,1$ Гц, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,55 - 2,37 (m, 2H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 4H)	604
191		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-8-(4-хлор-2-(пиперидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 5,74 - 5,60 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 3,22 (d, $J = 13,9$ Гц, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 4H), 2,53 - 2,17 (m, 4H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 4H), 1,56 - 1,43 (m, 6H)	542

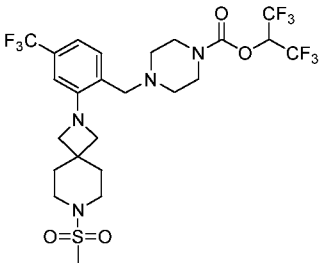
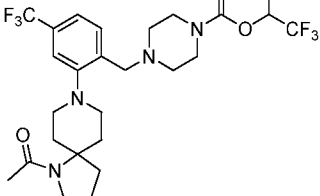
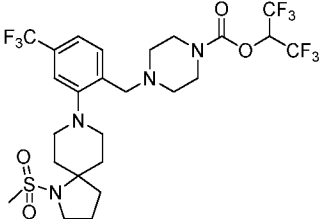
192		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-8-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 4,95 - 4,71 (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 4H), 3,33 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,64 - 2,45 (m, 2H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 4H)	594
193		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-8-(((1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-2-карбоксилат	(DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,31 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 4,58 - 4,04 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,40 - 1,44 (m, 16H)	522
194		1-(5-Хлор-2-((2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспи́ро[4.5]декан-8-ил)метил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,48 - 7,29 (m, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 5,76 - 5,69 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,64 - 3,35 (m, 4H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,47 (m, 6H), 2,61 - 2,41 (m, 1H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 4H)	586

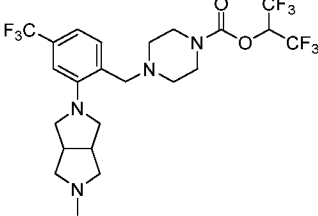
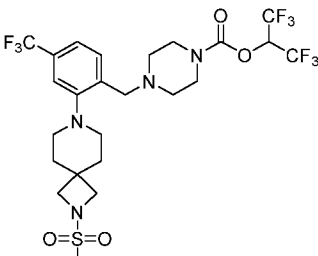
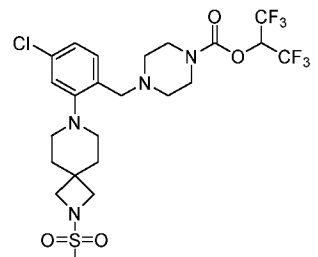
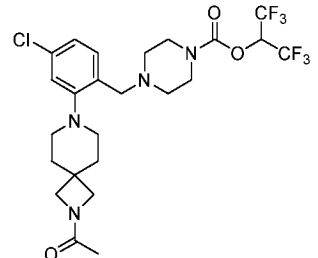
195		1-(2-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 3,78 - 3,45 (m, 4H), 3,39 - 3,26 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,66 - 2,24 (m, 5H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,46 (m, 4H)	620
196		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(8-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 5,73 - 5,62 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 6H), 3,30 - 3,13 (m, 6H), 3,05 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 4H), 1,82 - 1,67 (m, 6H)	655
197		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(8-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 6H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 4H)	618

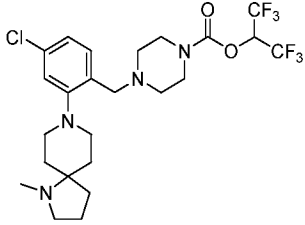
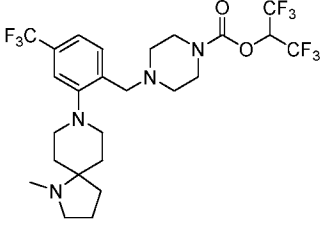
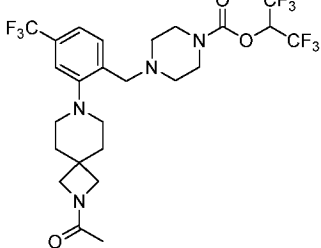
198		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(7-ацетил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- ил)-4- хлорбензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,63 - 3,52 (m, 6H), 3,48 - 3,35 (m, 4H), 2,51 - 2,39 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 4H)	571
199		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(7-ацетил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-2- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,65 - 3,53 (m, 6H), 3,52 - 3,43 (m, 4H), 2,56 - 2,38 (m, 4H), 2,14 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 4H)	605
200		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(5- ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,62 - 7,51 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,70 - 3,45 (m, 7H), 3,43 - 3,31 (m, 2H) 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,15 - 2,92 (m, 3H), 2,45 (s, 4H), 2,08 (s, 3H)	591

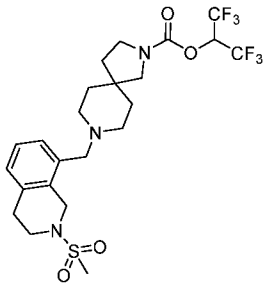
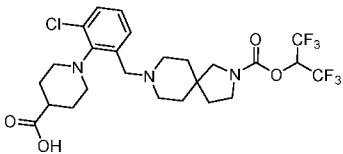
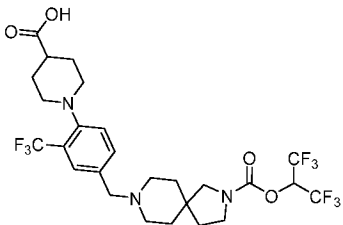
201		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(5-(метилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,60 - 5,50 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 6H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 4H), 3,02 - 2,93 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,42 (s, 4H)	627
202		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,45 (s, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 3,90 - 3,40 (m, 10H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 2,85 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)	557
203		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(5-(метилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,37 (s, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 3,75 - 3,40 (m, 8H), 3,35 - 2,95 (m, 9H), 2,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)	593

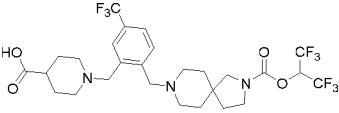
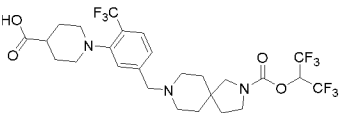
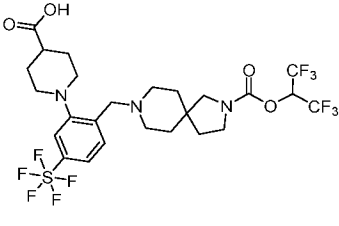
204		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(1-ацетил-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- хлорбензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,31 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 8H), 3,31 - 3,09 (m, 4H), 2,69 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 2,51 (s, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,32 (d, J = 11,9 Гц, 2H)	585
205		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(1- (метилсульфонил)-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,31 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 8H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 - 2,40 (m, 8H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H)	621
206		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(5- метилгексагидропирроло[3, 4-с]пиррол-2(1H)- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,79 - 5,71 (m, 1H), 3,55 - 3,51 (m, 6H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 4H), 2,43 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (d, J = 4,2 Гц, 2H)	529

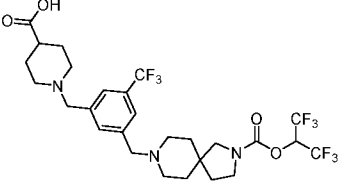
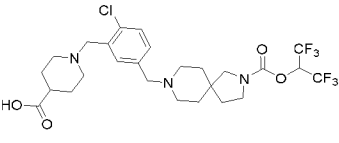
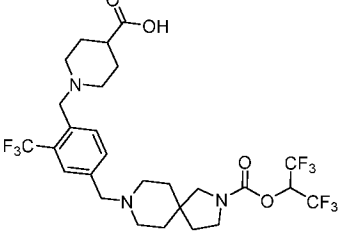
207		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(7-(метилсульфонил)- 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,53 - 2,42 (m, 4H), 2,03 - 1,94 (m, 4H)	641
208		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(1-ацетил-1,8- diazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 6H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,38 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 11,9$ Гц, 2H)	619
209		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(1-(метилсульфонил)- 1,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-ил)-4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 8H), 3,17 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H)	655

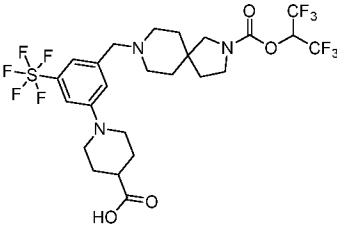
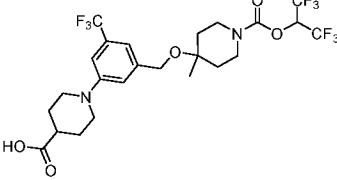
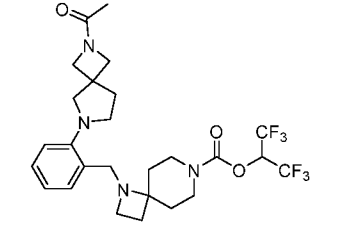
210		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,60 (d, J = 7,89 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 6H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 6H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 2,41 (s, 5H)	563
211		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,67 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 3,70 - 3,34 (m, 6H), 2,97 - 2,79 (m, 7H), 2,58 - 2,40 (m, 4H), 2,05 - 1,91 (m, 4H)	641
212		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(4-хлор-2-(2-(метилсульфонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 4H), 3,61 - 3,49 (m, 6H), 2,93 - 2,89 (m, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 4H), 2,55 - 2,42 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 4H)	607
213		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-4-(2-(2-ацетил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 5,73 - 5,61 (m, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 6H), 2,76 (s, 4H), 2,40 (s, 4H), 1,86 - 1,80 (m, 7H)	571

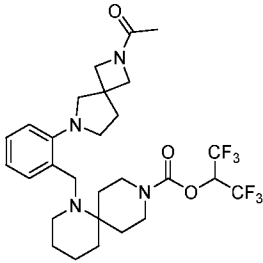
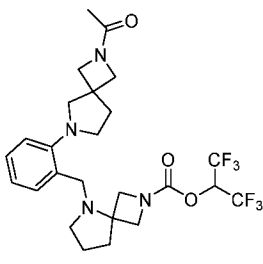
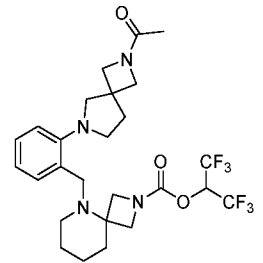
214		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (4-хлор-2-(1-метил-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,38 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (s, 6H), 3,13 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 6H), 1,35 (d, J = 11,8 Гц, 2H)	557
215		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(1-метил-1,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)-4- (трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 6H), 3,13 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,74 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 6H), 1,42 (d, J = 11,8 Гц, 2H)	591
216		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-4- (2-(2-ацетил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- ил)-4- (трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 6H), 2,98 - 2,79 (m, 4H), 2,53 - 2,44 (m, 4H), 2,01 - 1,87 (m, 7H)	605

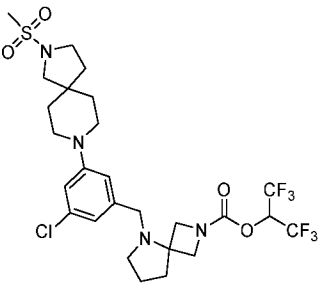
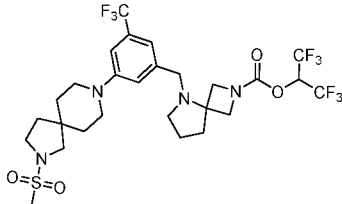
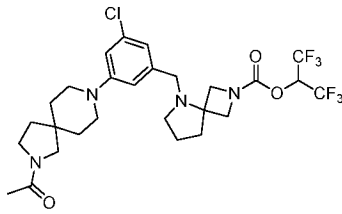
217		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-8- ((2-(метилсульфонил)- 1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-8- ил)метил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,23 - 7,11 (m, 3H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,59 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 3,68 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 3,45 (d, J= 6,0 Гц, 2H), 3,32 (d, J= 14,8 Гц, 2H), 3,03 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,58 (s, 4H)	558
218		1-(2-Хлор-6-((2- (((1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)метил)фенил)пипериди н-4-карбоновая кислота	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 5,68 - 5,78 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 - 3,54 (m, 4H), 3,28 - 3,32 (m, 2H), 2,90 - 3,02 (m, 2H), 2,30 - 2,51 (m, 6H), 1,99 - 2,02 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 4H), 1,62 (s, 4H)	586
219		1-(4-((2-(((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)метил)-2- (трифторметил)фенил)пип еридин-4-карбоновая кислота	δ 7,67 (s, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 6,04 - 6,14 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 2H), 3,32 - 3,33 (m, 2H), 3,02 - 3,06 (m, 2H), 2,71 - 2,82 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,32 - 2,39 (m, 1H), 1,83 - 1,99 (m, 6H), 1,67 - 1,78 (m, 4H)	620

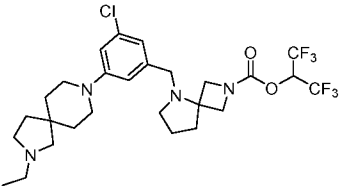
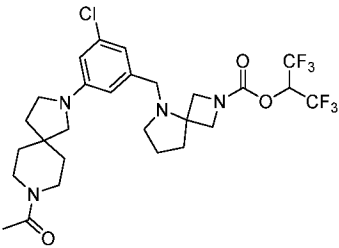
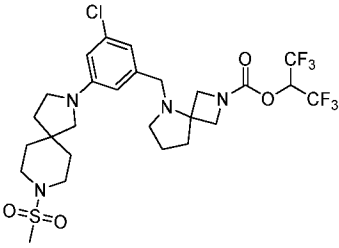
220		1-(2-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,07 - 6,18 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,51 - 3,59 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,06 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 1,70 - 1,77 (m, 4H)	634
221		1-(5-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,07 - 6,11 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 3,30 - 3,31 (m, 2H), 3,04 - 3,08 (m, 2H), 2,37 - 2,84 (m, 7H), 1,83 - 1,95 (m, 6H), 1,66 - 1,69 (m, 4H)	620
222		1-(2-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,61 - 7,68 (m, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 2H), 6,06 - 6,11 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 2H), 3,30 - 3,33 (m, 2H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 2,64 - 2,80 (m, 6H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,80 - 1,98 (m, 4H), 1,61 - 1,69 (m, 4H)	678

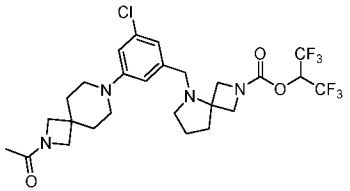
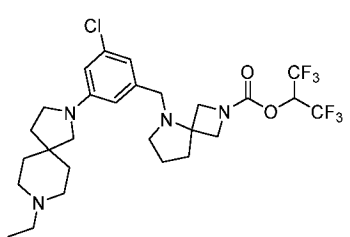
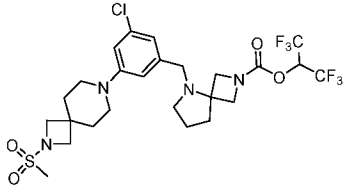
223		1-(3-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-5-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,68 (s, 3H), 6,04 - 6,14 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,07 - 3,10 (m, 2H), 2,29 - 2,61 (m, 7H), 1,76 - 1,99 (m, 6H), 1,64 - 1,68 (m, 4H)	634
224		1-(2-Хлор-5-((2-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,07 - 6,12 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 6H), 2,27 - 2,32 (m, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 6H), 1,64 - 1,68 (m, 4H)	600
225		1-(4-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,81 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,12 - 6,07 (m, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 4H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 4H), 2,29 - 2,22 (m, 3H), 1,92 - 1,65 (m, 10H)	634

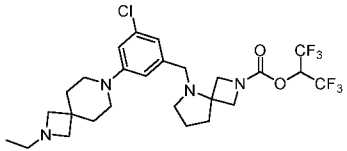
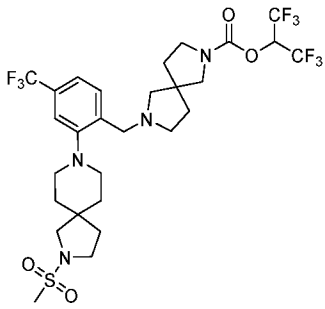
226		1-(3-((2-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-2,8-диаза Spiro[4.5]декан-8-ил)метил)-5-(пентафтор-16-сульфанил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,24 - 7,20 (m, 3H), 6,13 - 6,04 (m, 1H), 3,73 - 3,70 (m, 4H), 3,54 - 3,52 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,78 - 2,35 (m, 5H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 8H)	678
227		1-(3-(((1-(((1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоновая кислота	δ 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,17 - 6,09 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 4H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,33 (s, 3H)	595
228		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-(2-(2-ацетил-2,6-диаза Spiro[3.4]октан-6-ил)бензил)-1,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,43 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 5,68 - 5,86 (m, 1H), 3,95 - 4,13 (m, 6H), 3,61 (s, 2H), 3,22 - 3,36 (m, 6H), 2,82 - 2,96 (m, 2H), 2,15 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,11 (m, 7H), 1,61 (s, 2H)	563

229		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-1- (2-(2-ацетил-2,6- диазаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)-1,9- диазаспиро[5.5]ундекан-9- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 3,95 - 4,12 (m, 4H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 - 3,32 (m, 6H), 2,51 - 2,55 (m, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 2H), 1,89 - 2,10 (m, 5H), 1,50 - 1,69 (m, 8H)	591
230		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (2-(2-ацетил-2,6- диазаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)-2,5- диазаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 5,62 - 5,70 (m, 1H), 4,24 - 4,31 (m, 2H), 4,02 - 4,13 (m, 2H), 3,77 - 3,99 (m, 6H), 3,10 - 3,32 (m, 4H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 2,10 - 2,21 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,70 - 1,81 (m, 2H)	549
231		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (2-(2-ацетил-2,6- диазаспиро[3.4]октан-6- ил)бензил)-2,5- диазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 5,63 - 5,71 (m, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,69 - 3,81 (m, 4H), 3,12 - 3,29 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,16 - 2,20 (m, 2H), 1,89 (s, 5H), 1,51 - 1,67 (m, 4H)	563

232		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-хлор-5-(2- (метилсульфонил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)циклогексил)метил)- 2,5-дiazаспиро[3.4]октан- 2-карбоксилат	Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,76 - 6,81 (m, 3H), 5,61 - 5,70 (m, 1H), 4,24 - 4,25 (m, 2H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,44 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,09 - 3,23 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,63 - 2,64 (m, 2H), 2,14 - 2,16 (m, 2H), 1,87 (t, $J =$ 7,2Hz, 2H), 1,69 - 1,76 (m, 6H)	647
233		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-(2-(метилсульфонил)- 2,8-дiazаспиро[4.5]декан- 8-ил)-5- (трифторметил)бензил)- 2,5-дiazаспиро[3.4]октан- 2-карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,91 - 7,05 (m, 3H), 5,61 - 5,70 (m, 1H), 4,27 - 4,30 (m, 2H), 3,91 - 3,97 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,45 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,20 - 3,36 (m, 4H), 3,09 - 3,29 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 - 2,64 (m, 2H), 2,16 - 2,18 (m, 2H), 1,89 (t, $J =$ 7,2Hz, 2H), 1,77 - 1,79 (m, 6H)	681
234		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-(2-ацетил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)-5-хлорбензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 7,00 - 6,50 (m, 3H), 5,81 - 5,64 (m, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,41 - 3,05 (m, 5H), 2,65 (s, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,90 - 1,55 (m, 8H)	611

235		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-хлор-5-(2-этил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-8- ил)бензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,90 - 6,50 (m, 3H), 5,81 - 5,50 (m, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 4,12 - 3,89 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,31 - 2,95 (m, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,52 - 2,35 (m, 4H), 2,31 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,63 (m, 8H), 1,27 - 1,01 (m, 3H)	597
236		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-(8-ацетил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-2- ил)-5-хлорбензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,65 (s, 1H), 6,51 - 6,35 (m, 2H), 5,89 - 5,44 (m, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,42 (m, 3H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,81 - 2,55 (m, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 5H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 4H)	611
237		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-хлор-5-(8- (метилсульфонил)-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-2- ил)бензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,66 (s, 1H), 6,48 - 6,25 (m, 2H), 5,80 - 5,51 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,43 - 3,28 (m, 4H), 3,26 - 3,06 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 6H)	647

238		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-(2-ацетил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- ил)-5-хлорбензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,91 - 6,66 (m, 3H), 5,71 - 5,54 (m, 1H), 4,41 - 4,18 (m, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 4H), 3,81 - 3,56 (m, 4H), 2,82 - 2,55 (m, 5H), 2,33 - 2,03 (m, 5H), 1,98 (s, 1H), 1,98 - 1,66 (m, 6H)	597
239		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-хлор-5-(8-этил-2,8- дiazаспиро[4.5]декан-2- ил)бензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,75 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,78 - 5,55 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,55 - 2,35 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 6H), 1,22 - 1,10 (m, 3H)	597
240		1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2-ил-5- (3-хлор-5-(2- (метилсульфонил)-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- ил)бензил)-2,5- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат	(Хлороформ-<i>d</i>) δ 6,91 - 6,56 (m, 3H), 5,76 - 5,58 (m, 1H), 4,39 - 4,10 (m, 2H), 4,03 - 3,83 (m, 4H), 3,81 - 3,56 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,82 - 2,55 (m, 4H), 2,51 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,01 (m, 5H), 1,91 - 1,63 (m, 2H)	633

241		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-5-(3-хлор-5-(2-этил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензил)-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 6,85 (s, 1H), 6,82 - 6,67 (m, 2H), 5,72 - 5,55 (m, 1H), 4,60 - 4,06 (m, 3H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,73 - 3,31 (m, 3H), 3,13 - 2,71 (m, 4H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,54 - 2,22 (s, 3H), 2,21 - 1,86 (m, 5H), 1,85 - 1,65 (m, 2H), 1,40 - 1,15 (m, 3H)	583
242		1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-7-(2-(2-(метилсульфонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат	(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,54 - 7,56 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,40 - 3,58 (m, 5H), 3,26 - 3,37 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,87 - 2,97 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,43 - 2,73 (m, 4H), 1,91 - 1,93 (m, 4H), 1,69 - 1,88 (m, 6H)	695

II. Биологическая оценка

Соединения тестировали для оценки активности их MAGL и серингидролазы с применением следующих анализов *in vitro* и *in vivo*.

Определение характеристик белка на основе *in vitro* конкурентной активности.

Протеомы (мембранные фракции префронтальной коры или клеток человека) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали, используя различные концентрации ингибиторов при 37°C. Через 30 мин. добавляли FP-Rh или HT-01 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 мин. при комнатной температуре. Реакции гасили с помощью загрузочного буфера SDS (15 мкл - 4X) и анализировали на SDS-PAGE. После визуализации геля активность серингидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос на

геле, соответствующих MAGL, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.49k. Данные о IC₅₀, полученные в процессе данного анализа, показаны в таблице 1.

Получение протеом головного мозга мыши, взятых после обработки мышей ингибитором

Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через желудочный зонд в среде-носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч. после введения и протеомы головного мозга получали и анализировали и в соответствии с ранее установленными методами (См. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

Соединения демонстрировали активность в процессе анализов, описанных в данном документе, как указано в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Прим.	% инг. MGLL PC3 (человека, мкМ)	% инг. MGLL PFC (человека, мкМ)	% инг. MGLL головного мозга (мышь, мкМ)	% инг. ABHD6 головного мозга (мышь, мкМ)	IC ₅₀ MGLL PC3 (человека, мкМ)	IC ₅₀ MGLL PFC (человека, мкМ)	IC ₅₀ MGLL головного мозга (мышь, мкМ)	IC ₅₀ ABHD6 (мышь, мкМ)	% инг. 5 мг/кг MGLL (мышь)
1	###	###	###	#	***				##
2	###	###	###	#	***	***			
3	###	###	###	#	***	***	***	*	#
4	###	###	###	#	***				###
5	###		###	#	***				###
6		###	###	#	***	***			#
7		###	###	#	***				###
8		###	###	##	***	***	***	*	###
9	###	###	###	#	***				#
10	###	###	###	#					###

11	###	###	###	#	***				
12		###	###	###	***				
13		###	###	###			***	**	
14		###	###	###	***				###
15			###	###			***	**	
16			###	###			***	**	
17			###	###					
18			##	###					
19			##	###					
20		###	###	##	***	***	***	*	###
21		###	###	###	***				
22		###	###	###	***				
23		###	#	#					
24		###	###	##	***				
25	###	###	###	###	***				
26	###	###	###	###	***	***			
27	###		###	###	***	***			
28			###	#			***	*	###
29			###	#			***	*	###
30			###	#			***	*	#
31			##	###			*	**	
32			###	#			***	*	###
33			###	###			**	**	
34			###	###			***	**	

35			###	##			***	**	
36			###	###			***	**	
37			###	###					
38			###	##			**	**	
39			###	###			***	**	###
40			###	###			***	***	
41			###	##			***	*	###
42			###	###			***	**	
43			###	##			***	**	
44			###	###			***	***	###
45			###	###			***	***	###
46			###	###			***	***	###
47			###	###			***	***	
48			###	###			***	***	
49			###	###			***	***	###
50			###	###			***	**	#
51			###	###			***	*	###
52			###	###			***	**	###
53			###	###			***	**	###
54			###	#			***	*	#
55			##	###					
56			##	###					
57			###	###			***	**	###
58			###	###			***	**	###

59			###	###			***	**	###
60			###	###			***	*	###
61			###	###			***	**	##
62			###	###			***	*	##
63			###	###			***	*	###
64			##	###					
65			###	###					
66			##	###					
67			###	###			***	***	
68			###	###					
69			###	###			***	***	###
70			###	###					
71			###	###					
72			###	#			***	*	###
73			###	###					
74			#	###					
75			###	###					
76			###	#		***	**	*	
77			##	###					
78			###	###			***	***	
79			###	###					
80			###	#			***	*	
81			###	###					
82			###	###					

83		###	###	###			***	**	
84			###	###					
85			###	###					
86			###	###			***	***	
87			###	###					
88			###	###					
89			###	###			***	***	
90			###	###					
91			###	###					
92			###	###					
93			###	###					
94			###	###					
95			###	###					
96			###	###					
97			###	###					
98			###	###					
99		###	###	###	***	***	***	**	##
100		###	###	###	***				
101		###	###	###	***				
102		###	###	###	***				
103		###	###	##	***				
104		###	###	###					
105		###	###	###					
106		###	###	###					

107		###	###	#	***				
108		###	###	##	***		***	**	#
109		###	###	###	***				
110		###	###	###	***				
111		###	###	###	***				
112		###	###	##	***				#
113		#	##	#					
114		###	###	#	***	***			##
115		###	###	#	***				
116		###	###	###					
117		###	###	##					
118		###	###	##	***				###
119		###	###	###	***				
120		###	###	###	***				
121		###	###	###	***				
122		###	###	#	***				
123		###	###	#	**				
124		###	###	#	***				###
125		###	###	###	***				#
126		###	###	#	***				#
127		###	###	###	***				#
128		###	###	#	***				#
129		##	###	###					#
130		###	###	#	***				#

131		###	##	###	**				
132	###	###	###	#	**				
133	###	###	###	#	***				###
134	###	###	###	#	***				###
135	###	###	###	###					
136	###	###	###	#	***				
137	###	###	###	#	***				###
138	###	###	###	###		***			
139		###	###	##	***	***			#
140	###		###	###	***				
141	###	###	###	#	***				###
142	###	###	###	#	***				###
143	###	###	###	#	***				###
144	###	###	###	#	***				
145	###	###	###	#	**				
146	###	###	###	##	***				
147	###	###	###	#	***				###
148			###	###			**	**	
149			###	###			***	**	
150		##	#	###					
151			###	###			***	**	###
152			###	###			***	***	
153		###	###	#	***				#
154		###	###	#	***				#

155		###	###	#	***				#
156		###	###	#	***				#
157		###	###	#	***				#
158		###	###	#	***				#
159	###		###	#		***			
160	###		###	#	***				
161	###		###	###	***				
162	###		###	#	***				
163	###		###	#	***				
164	###		###	#	***				
165			###	#			***	*	###
166			###	#			***	*	#
167			###	#			***	*	###
168			###	#	***		***	*	###
169			###	#			**	*	
170			###	#			**	*	
171			###	#			***	*	###
172			### (при 10 мкМ)	## (при 10 мкМ)					
173			###	#			**	*	
174			###	#	***		***	*	###
175			###	#			***	*	###
176			###	#			***	*	###
177			###	#			***	*	##

178			###	#			***	*	###
179			###	#			***	*	###
180			###	#	***		***	*	###
181			###	#			***	*	###
182			###	#			***	*	#
183			###	#	***		***	*	#
184			###	#			***	*	#
185			###	#	***	***	***	*	###
186			###	#	***		***	*	###
187			###	#			***	*	###
188			###	#			**	*	
189			###	#	***		***	*	###
190			###	#			***	*	###
191			###	#			***	*	###
192			###	#			***	*	##
193			##	#			*	*	
194			###	#	***	***	**	*	
195			###	#	***	**	**	*	
196			###	#			***	*	#
197			###	#			***	*	#
198			###	#			***	*	###
199			###	#			***	*	###
200			###	#			***	*	
201			###	##			***	*	

202			###	##			**	*	
203			###	###			**	*	
204			###	#			**	*	
205			###	##			**	*	
206			###	#			**	*	
207			###	##			***	*	###
208			###	#			**	*	
209			###	#			***	**	
210			###	#	***		**	*	
211			###	###			***	*	###
212			###	##			***	*	###
213			###	##			***	*	###
214			###	#			**	*	
215			###	#			**	*	
216			###	##	***		***	*	###
217			###	###			***	**	
218		###	###	#	***				###
219		###	##	###					
220		##	##	#					
221		###	###	###	***				
222		###	###	##	**				
223		##	#	#					
224		#	##	#					
225		##	#	##					

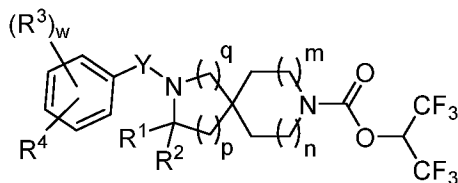
226		###	###	##	***				
227		###	###	##	***				
228			###	#			**	*	
229			##	#					
230			##	#					
231			##	##					
232			## (при 10 мкМ)	###			*	**	
233			###	##			***	*	#
234			#	###					
235			#	##					
236			###	###					
237			###	##					
238			###	###					
239			##	##					
240			###	###					
241			#	#					
242			###	##					

IC₅₀: *** составляет ≤ 100 нМ, ** составляет от 100 нМ до 1 мкМ, * составляет > 1 мкМ

% ингибирования: ### составляет $\geq 75\%$; ## составляет от 25 до 75%; # составляет $\leq 25\%$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I):



формула (I),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{SF}_5$ и $-\text{OR}^7$;

R^4 выбран из $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2H и $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила и $-\text{C}_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

p равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

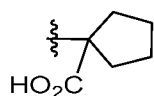
n равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

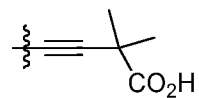
2. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкил- CO_2H .

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



4. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-C\equiv C-C_{1-6}\text{алкил}-CO_2H$.

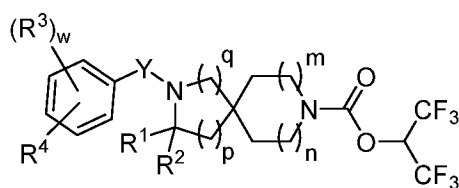
5. Соединение по п. 4 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-C(O)-$.

8. Соединение, характеризующееся структурой формулы (I'):



формула (I'),

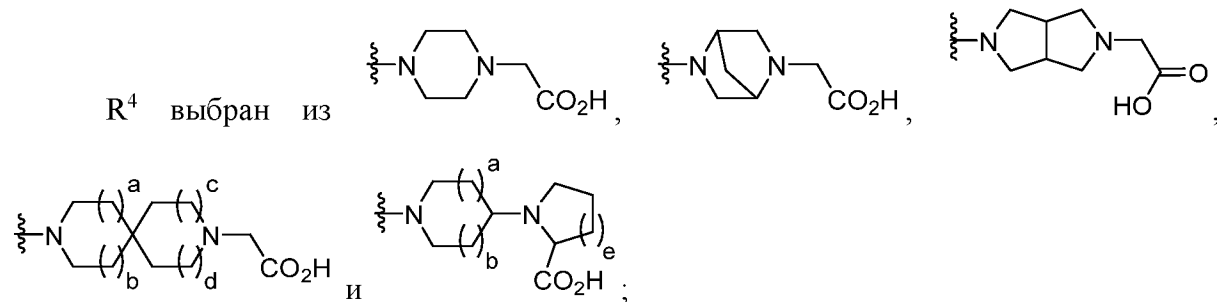
где

Y представляет собой $-CH_2-$;

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, $-SF_5$ и $-OR^7$;



каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

a, b, c и d независимо равняются 0 или 1;

e равняется 0, 1 или 2;

w равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

n равняется 0 или 1;

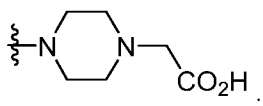
m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

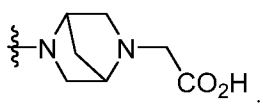
q равняется 0, 1 или 2; при условии, что если q равняется 0, то p равняется 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

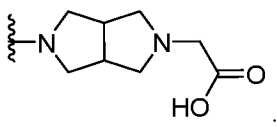
9. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

10. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

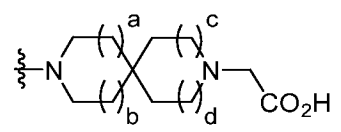
или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

11. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

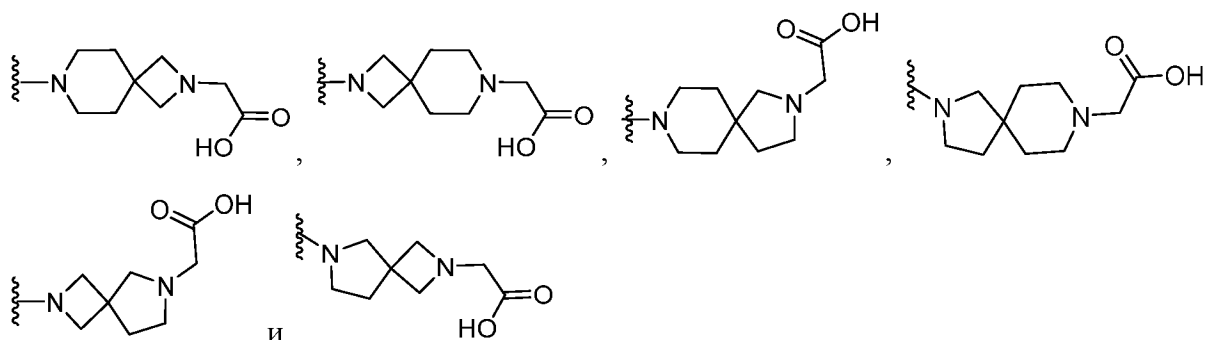
или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой .

12. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой

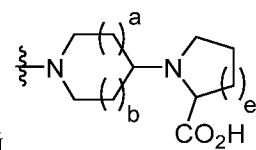


13. Соединение по п. 12 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



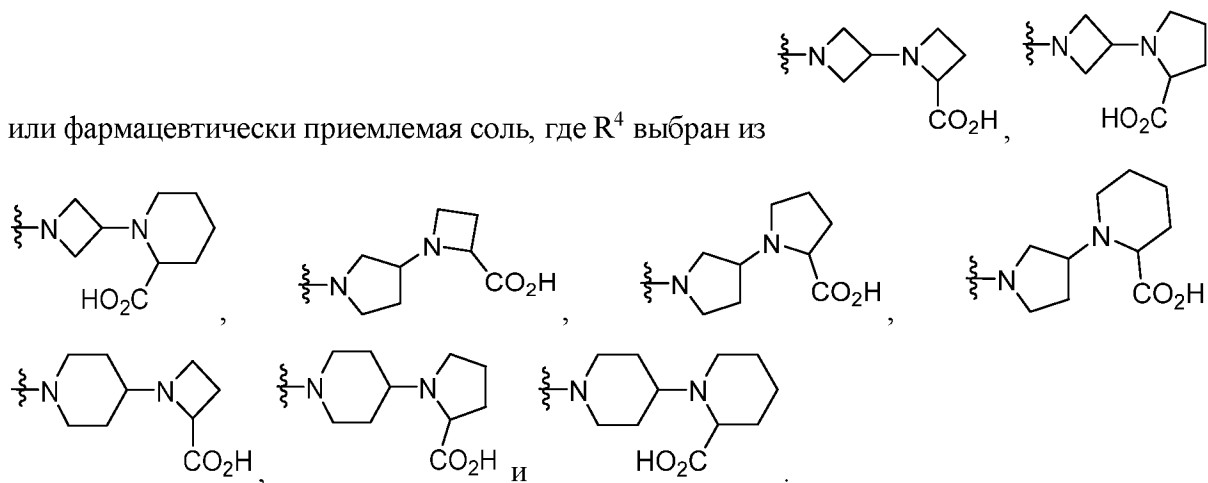
14. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



15. Соединение по п. 14 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер

или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой -Cl.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} галогеналкила.

23. Соединение по п. 22 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой -CF₃.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где w равняется 2.

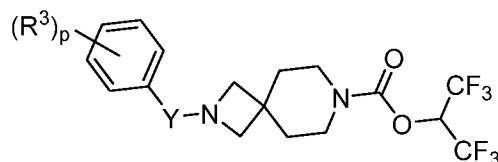
25. Соединение по любому из пп. 1-23, где w равняется 1.

26. Соединение по любому из пп. 1-18, где w равняется 0.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1.

28. Соединение по любому из пп. 1-26 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2.

29. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II):



формула (II),

где

Y представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

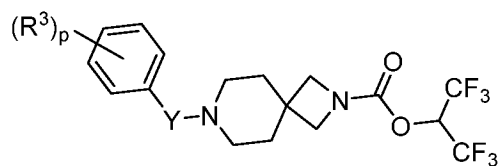
каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение, характеризующееся структурой формулы (III):



формула (III),

где

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, где $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ и $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

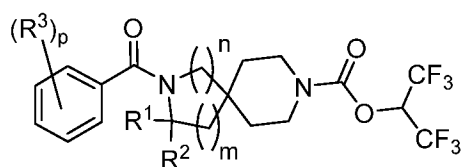
p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п. 29 или п. 30, где Y представляет собой $-CH_2-$.

32. Соединение по п. 29 или п. 30, где Y представляет собой $-C(O)-$.

33. Соединение, характеризующееся структурой формулы (IV):



формула (IV),

где

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

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равняется 0 или 1; и

m равняется 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2; и если n равняется 1, то m равняется 1;

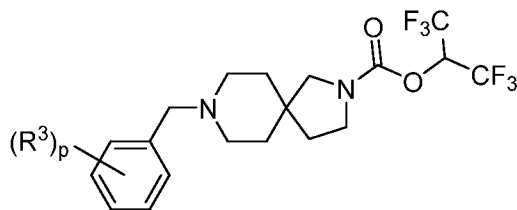
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п. 33, где n равняется 0, и m равняется 2.

35. Соединение по п. 33, где n равняется 1, и m равняется 1.

36. Соединение по любому из пп. 33-35 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 одновременно представляют собой H.

37. Соединение, характеризующееся структурой формулы (VI):



формула (VI),

где

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{6-10} арила, C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и $C(O)NH_2$;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- CO_2R^8 , C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по любому из пп. 29-37 или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо

выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$.

39. Соединение по любому из пп. 29-38 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$.

40. Соединение по любому из пп. 29-39 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и $-NR^5R^6$.

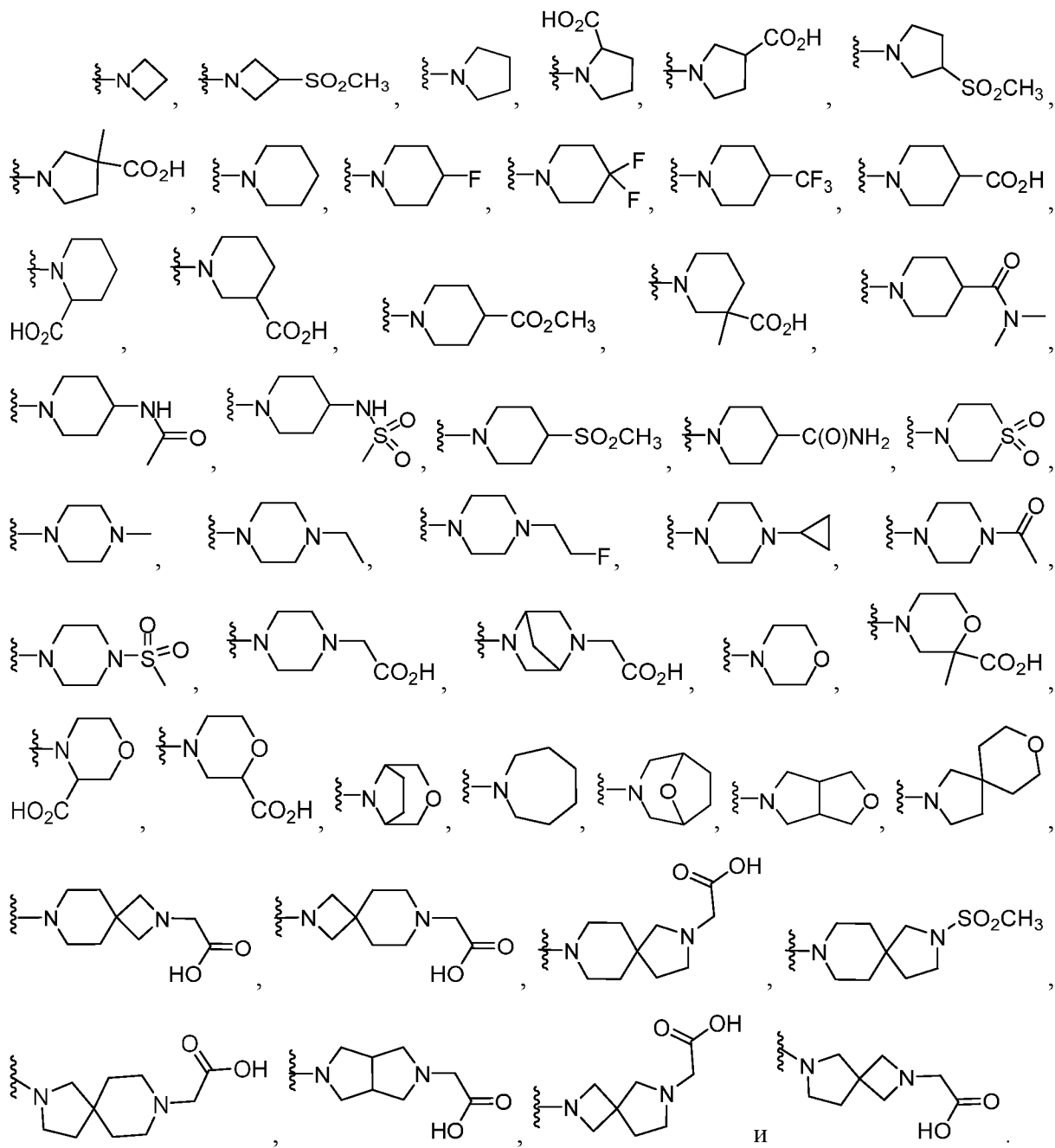
41. Соединение по любому из пп. 29-40 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} .

42. Соединение по п. 41 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$.

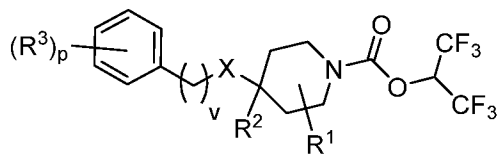
43. Соединение по п. 42 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$.

44. Соединение по п. 40 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо.

45. Соединение по любому из пп. 29-40 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из



46. Соединение, характеризующееся структурой формулы (V):



формула (V),

где

X представляет собой -O- или -N(R¹¹)-;

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

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C\equiv C-$, C_{1-6} алкил- CO_2H , галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), C_{1-9} гетероарила, $-SF_5$, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$ и $-C(O)NR^8R^9$, где C_{3-8} циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил) и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^4 ; или два смежных R^3 образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, где C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^4 ;

каждый R^4 независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} аминоалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)(C_{2-9}$ гетероциклоалкил), $-C_{1-6}$ алкил- CO_2H , C_{2-9} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и C_{1-9} гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, выбранными из оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{6-10} арила и C_{1-9} гетероарила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CO_2H и CO_2NH_2 ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, оксо, $-CN$, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$;

R^{11} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или $-CH_2CO_2H$;

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по п. 46 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C_{1-6}$ алкил(C_{2-9} гетероциклоалкил), $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^9$ и C_{3-8} циклоалкила, замещенного $-CO_2H$.

48. Соединение по п. 47 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила, замещенного $-CO_2H$.

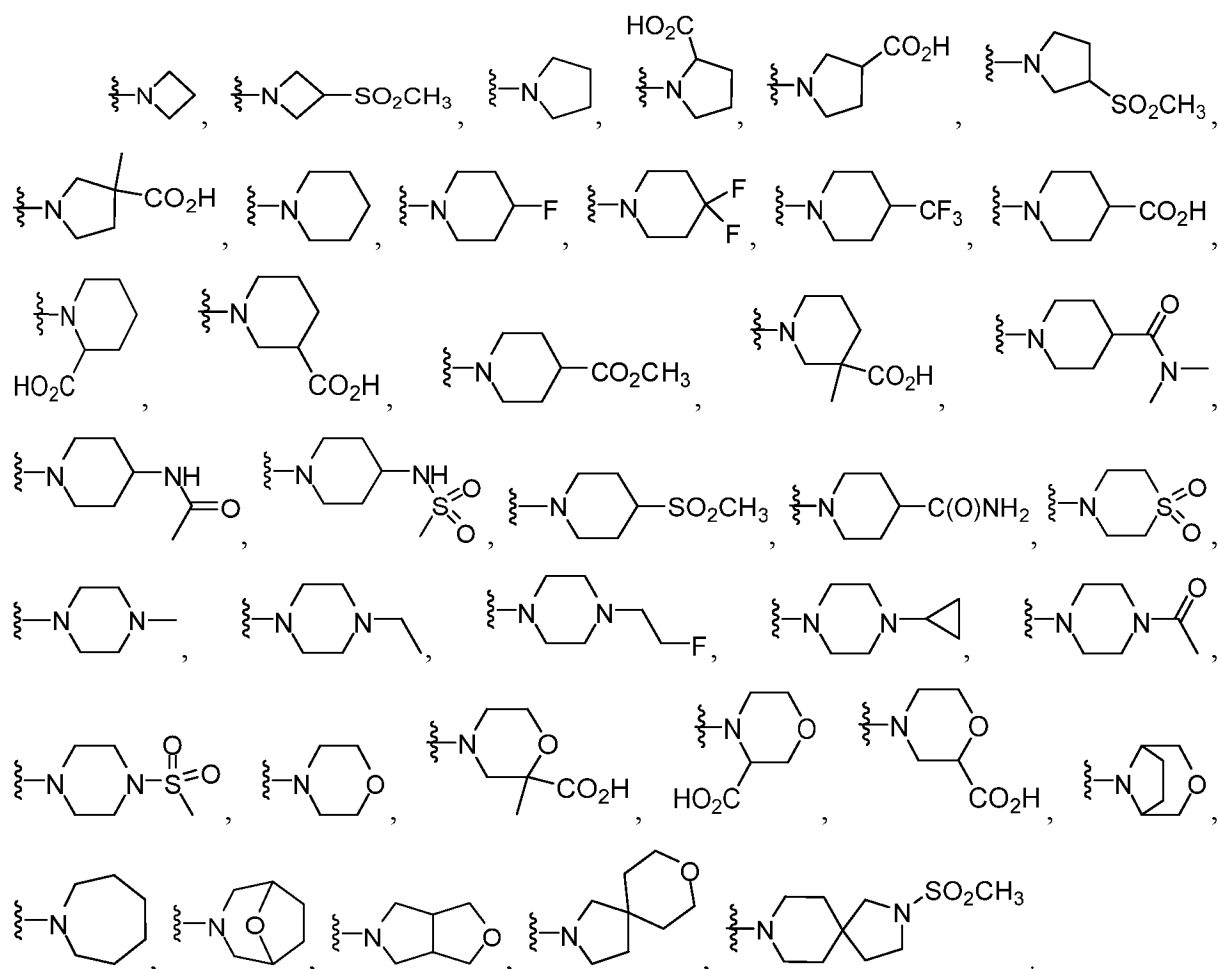
49. Соединение по п. 47 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$.

50. Соединение по п. 49 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R^{10} .

51. Соединение по п. 50 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, $-CO_2R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-NR^9C(O)R^8$ и $-NR^9SO_2R^8$.

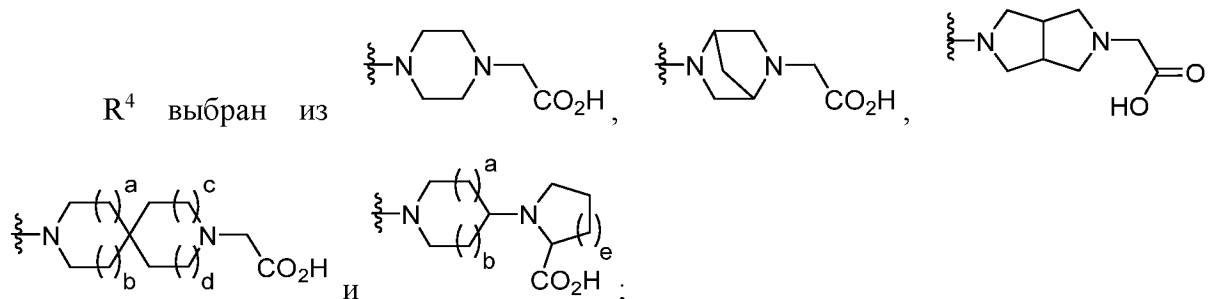
52. Соединение по п. 51 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одним или двумя R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила и $-CO_2H$.

53. Соединение по п. 49 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{2-9} гетероциклоалкильное кольцо.

*c1ccc(cc1C(*)X2CCN(C2C3C(C3)C(=O)OC(F)(F)F)R1)R4

R² представляет собой C₁₋₆алкил;

каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^7$ и $-C(O)NR^8R^9$;



каждый R^7 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

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

a , b , c и d независимо равняются 0 или 1;

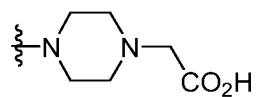
e равняется 0, 1 или 2;

r равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

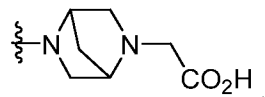
v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

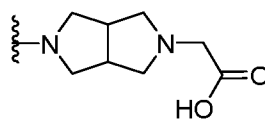
56. Соединение по п. 55 или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



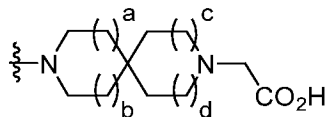
57. Соединение по п. 55 или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



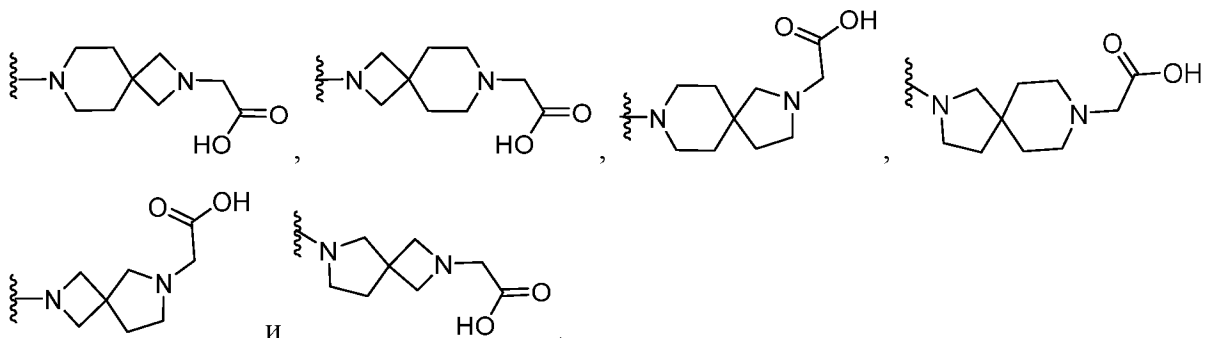
58. Соединение по п. 55 или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



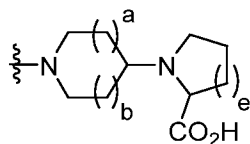
59. Соединение по п. 55 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



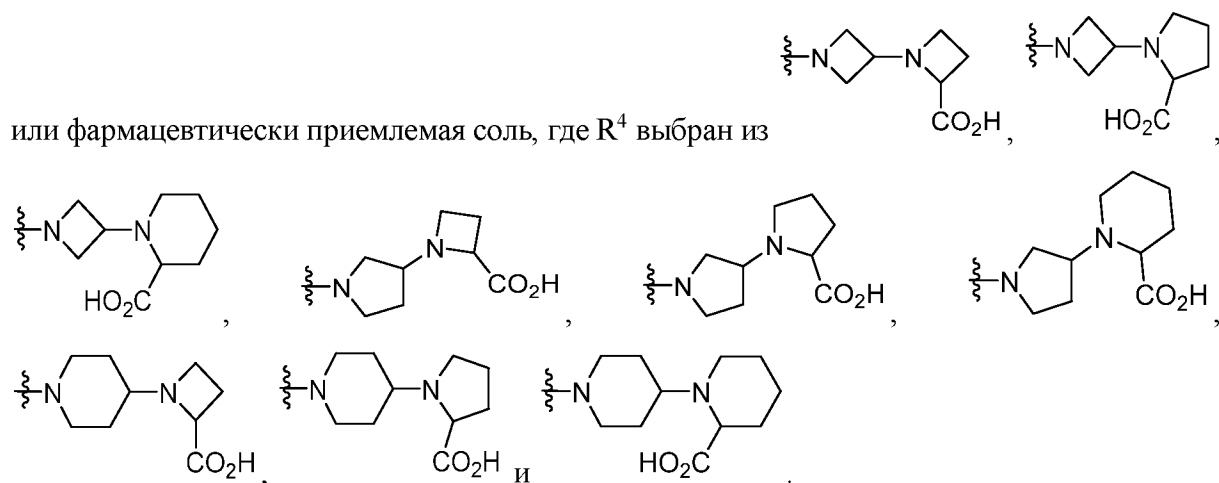
60. Соединение по п. 59 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



61. Соединение по п. 55 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



62. Соединение по п. 61 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер



63. Соединение по любому из пп. 46-62 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 0.

64. Соединение по любому из пп. 46-62 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 1.

65. Соединение по любому из пп. 46-64 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-.

66. Соединение по любому из пп. 46-64 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(CH₃)-.

67. Соединение по любому из пп. 46-66 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой -CH₃.

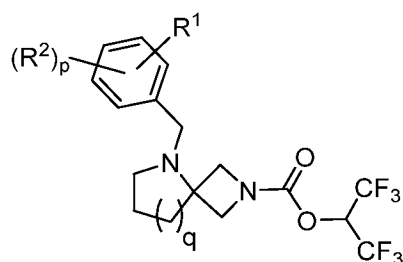
68. Соединение по любому из пп. 46-67 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

69. Соединение по любому из пп. 46-67 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -CH₃.

70. Соединение по любому из пп. 29-69, где p равняется 2.

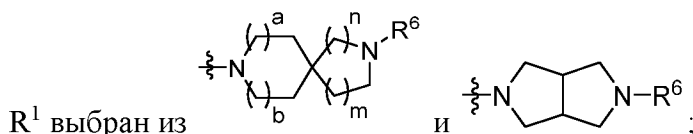
71. Соединение по любому из пп. 29-69, где p равняется 1.

72. Соединение, характеризующееся структурой формулы (VII):



формула (VII),

где



каждый R^2 независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -CN, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, -SF₅, -OR³ и -C(O)NR⁴R⁵;

каждый R^3 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2;

p равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

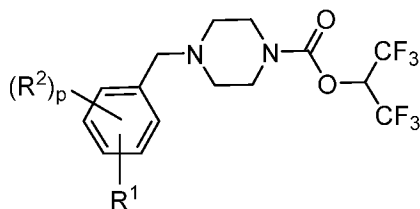
q равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

73. Соединение по п. 72, где q равняется 1.

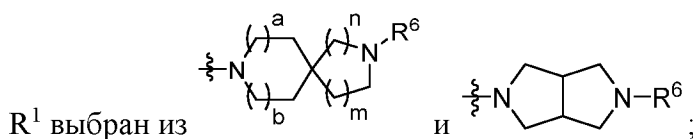
74. Соединение по п. 72, где q равняется 2.

75. Соединение, характеризующееся структурой формулы (VIII):



формула (VIII),

где



каждый R^2 независимо выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-SF_5$, $-OR^3$ и $-C(O)NR^4R^5$;

каждый R^3 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

a равняется 0 или 1;

b равняется 0 или 1;

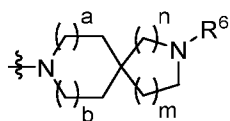
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2; при условии, что если n равняется 0, то m равняется 2; и

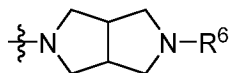
r равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

76. Соединение по любому из пп. 72-75, где R^1 представляет собой



77. Соединение по любому из пп. 72-75, где R^1 представляет собой



78. Соединение по любому из пп. 72-77, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил.

79. Соединение по любому из пп. 72-77, где R^6 представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил.

80. Соединение по любому из пп. 72-77, где R^6 представляет собой $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкил.

81. Соединение по любому из пп. 72-80 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена и C_{1-6} галогеналкила.

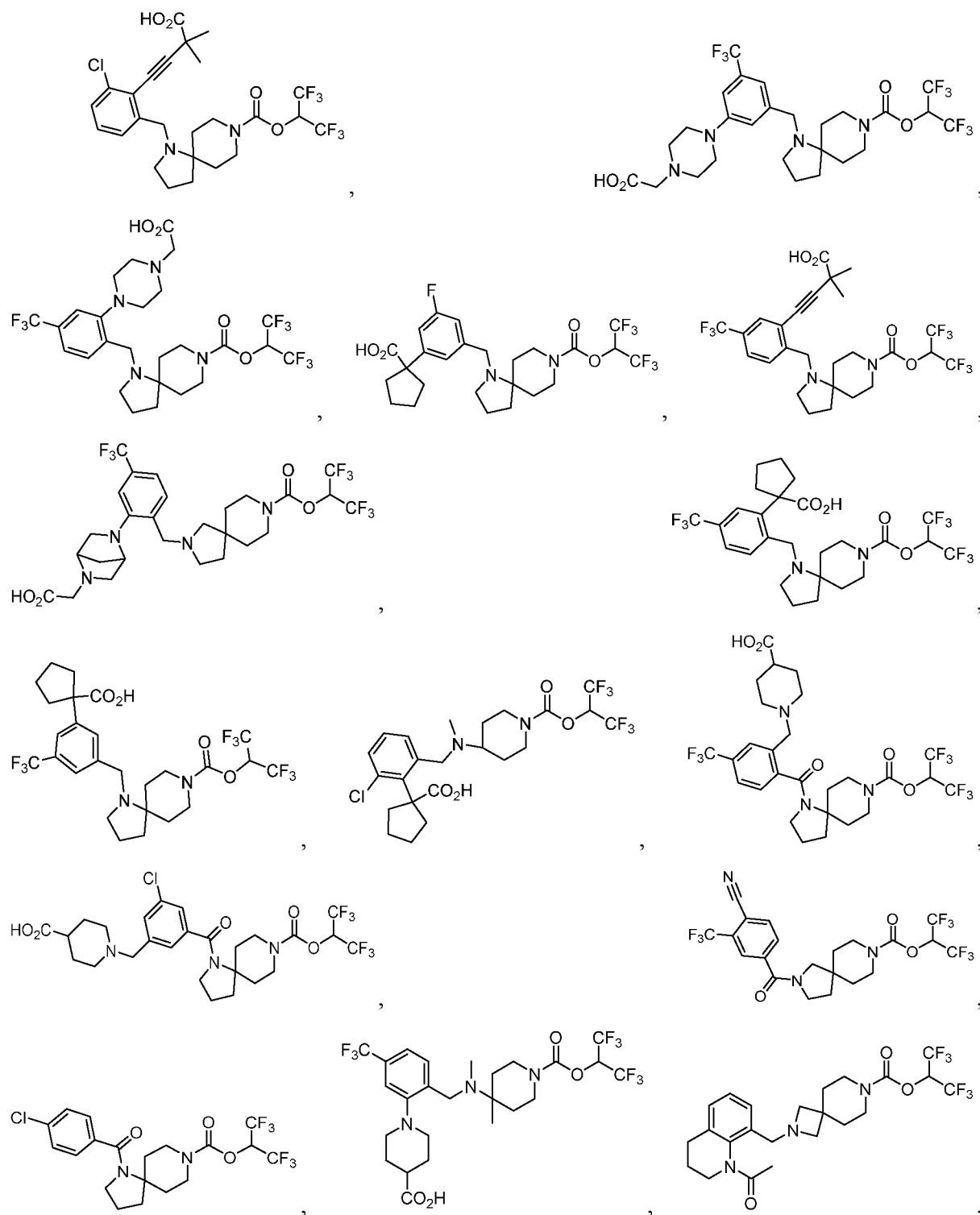
82. Соединение по любому из пп. 72-81 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из галогена.

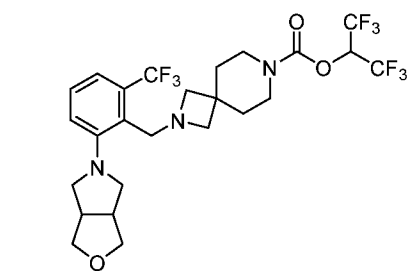
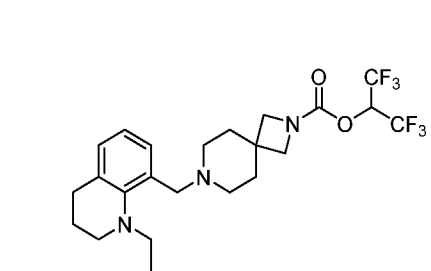
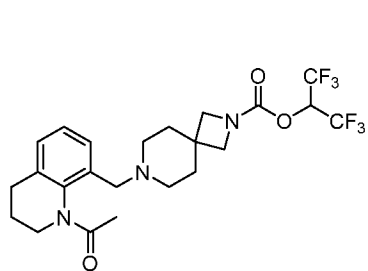
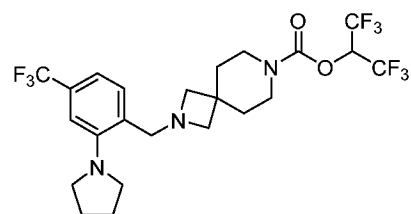
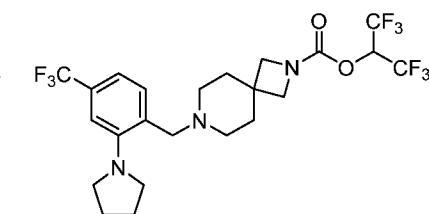
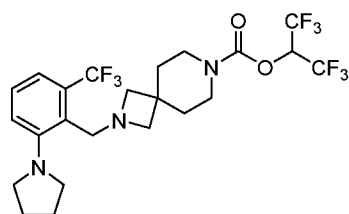
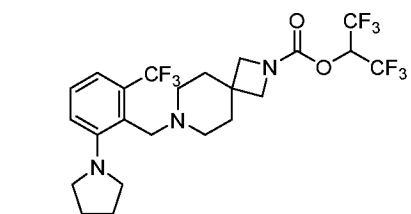
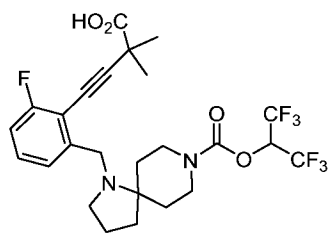
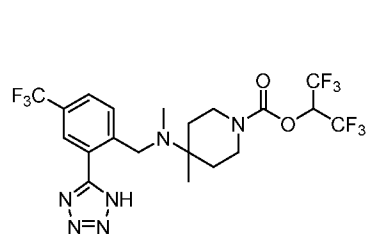
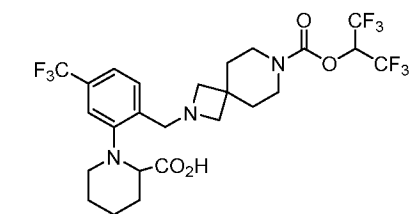
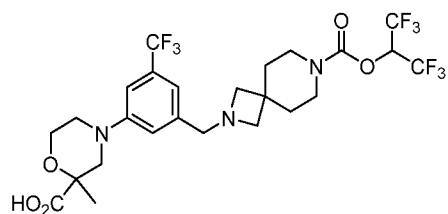
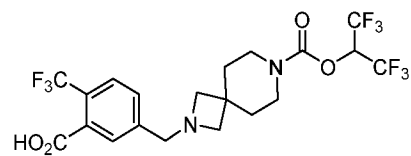
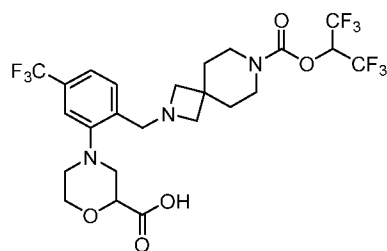
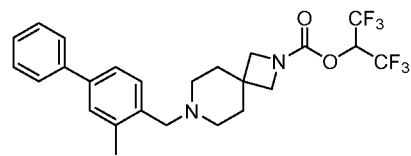
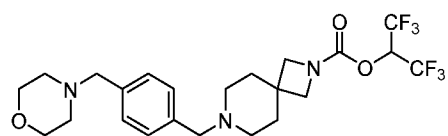
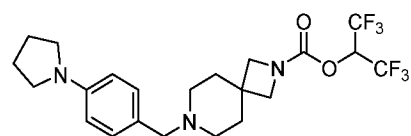
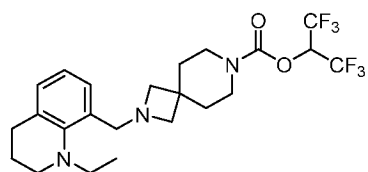
83. Соединение по любому из пп. 72-82 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой $-Cl$.

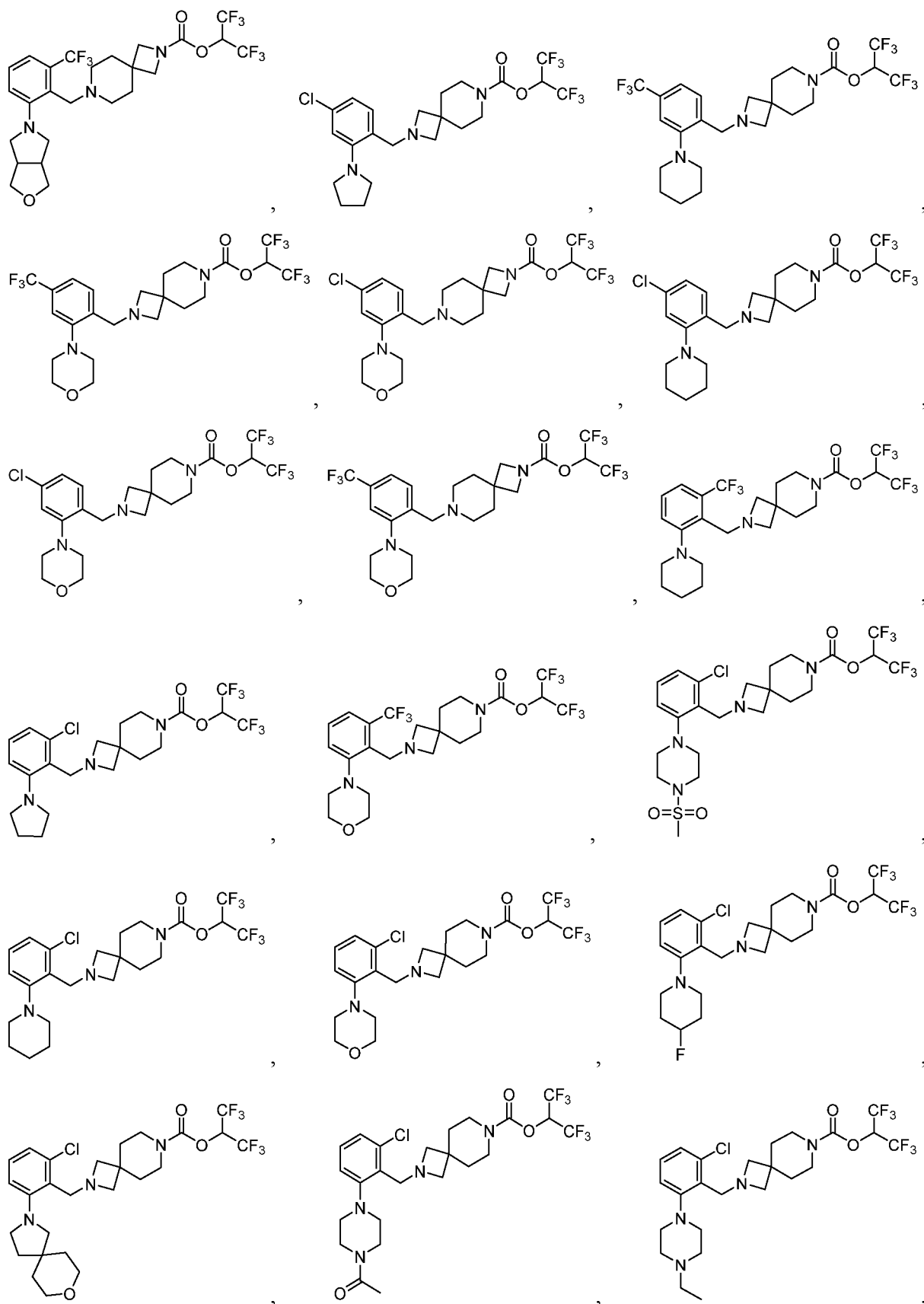
84. Соединение по любому из пп. 72-81 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} галогеналкила.

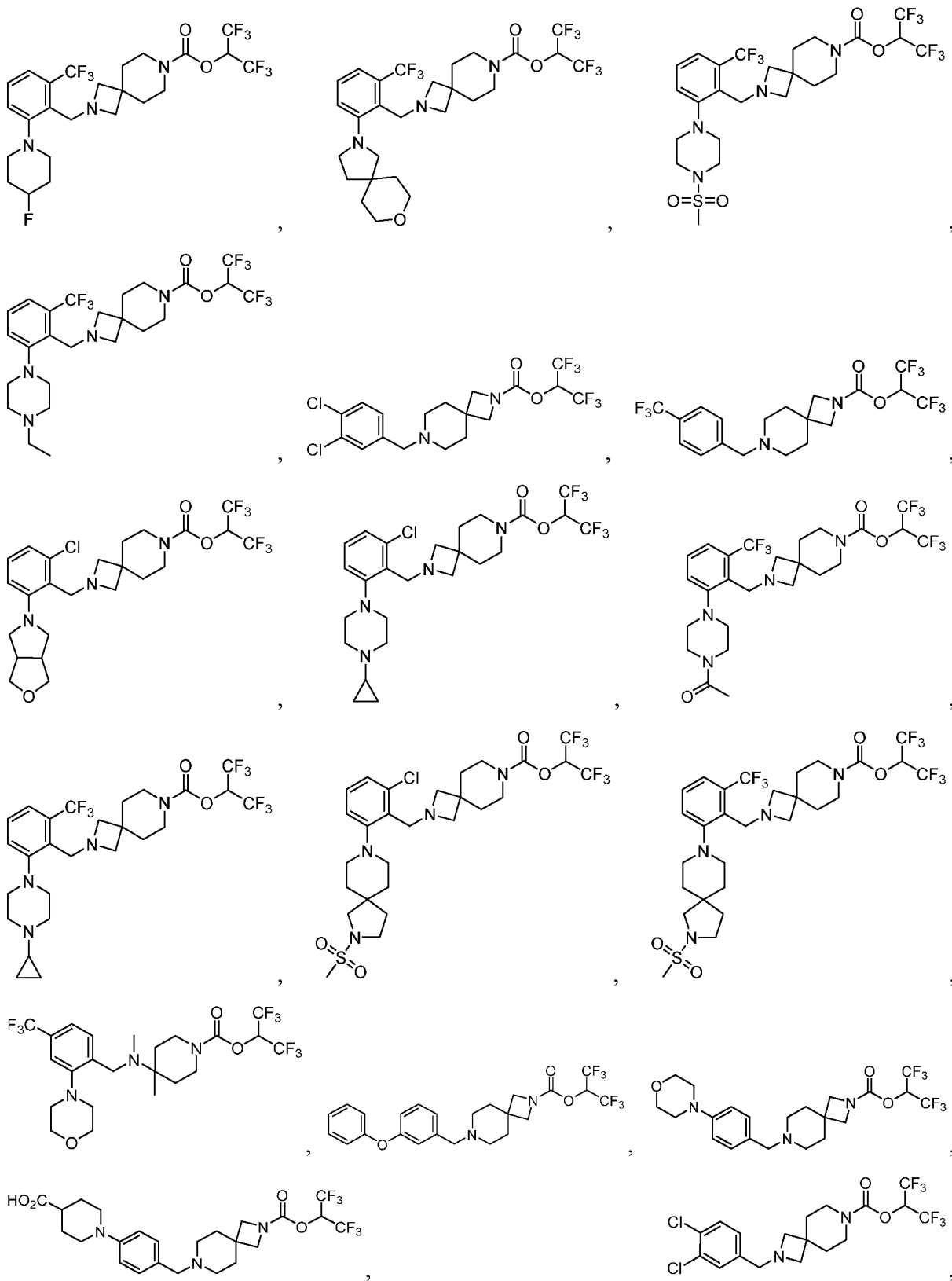
85. Соединение по п. 84 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 представляет собой $-CF_3$.

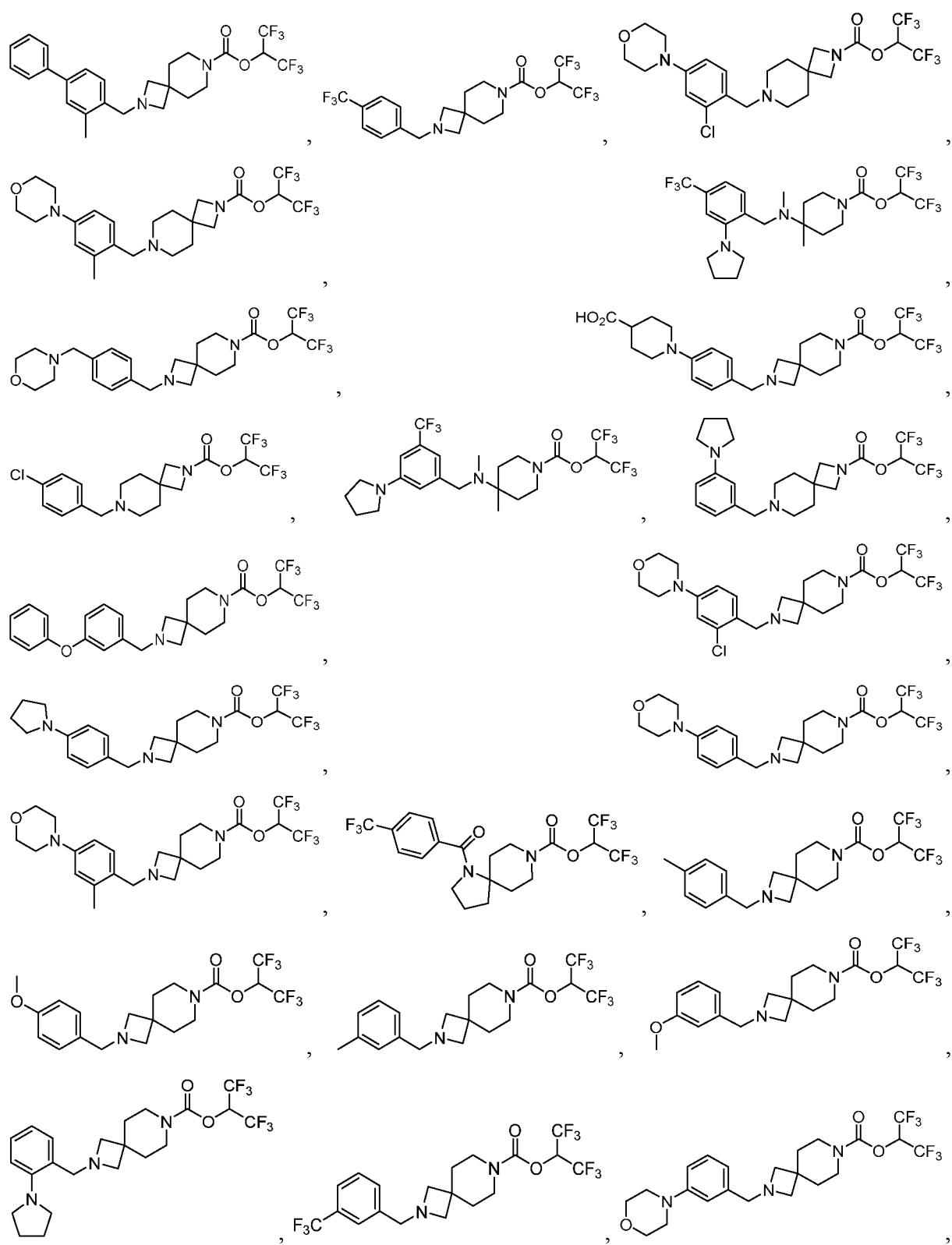
86. Соединение по любому из пп. 72-85, где p равняется 1.
87. Соединение по любому из пп. 72-80, где p равняется 0.
88. Соединение, выбранное из

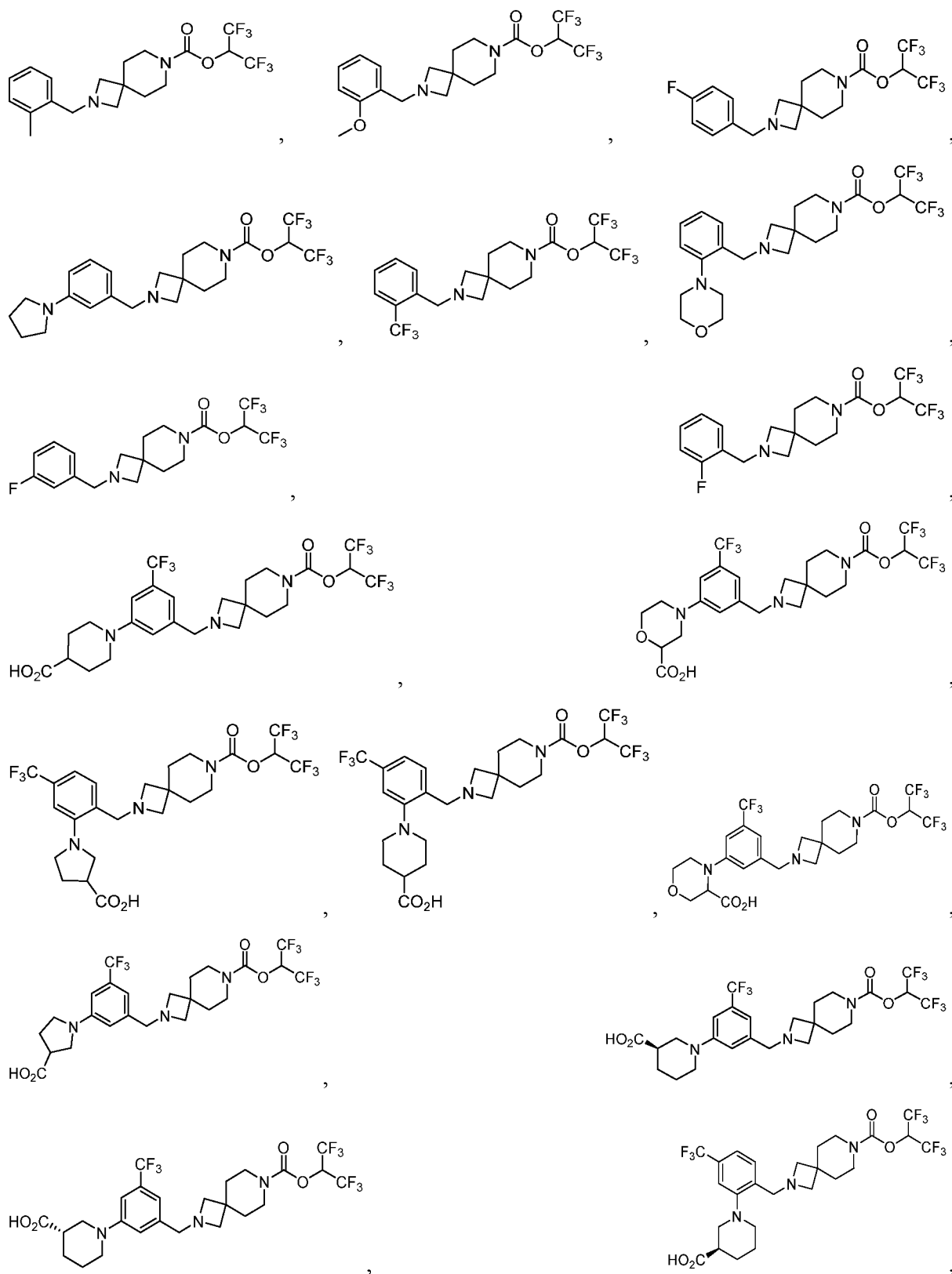


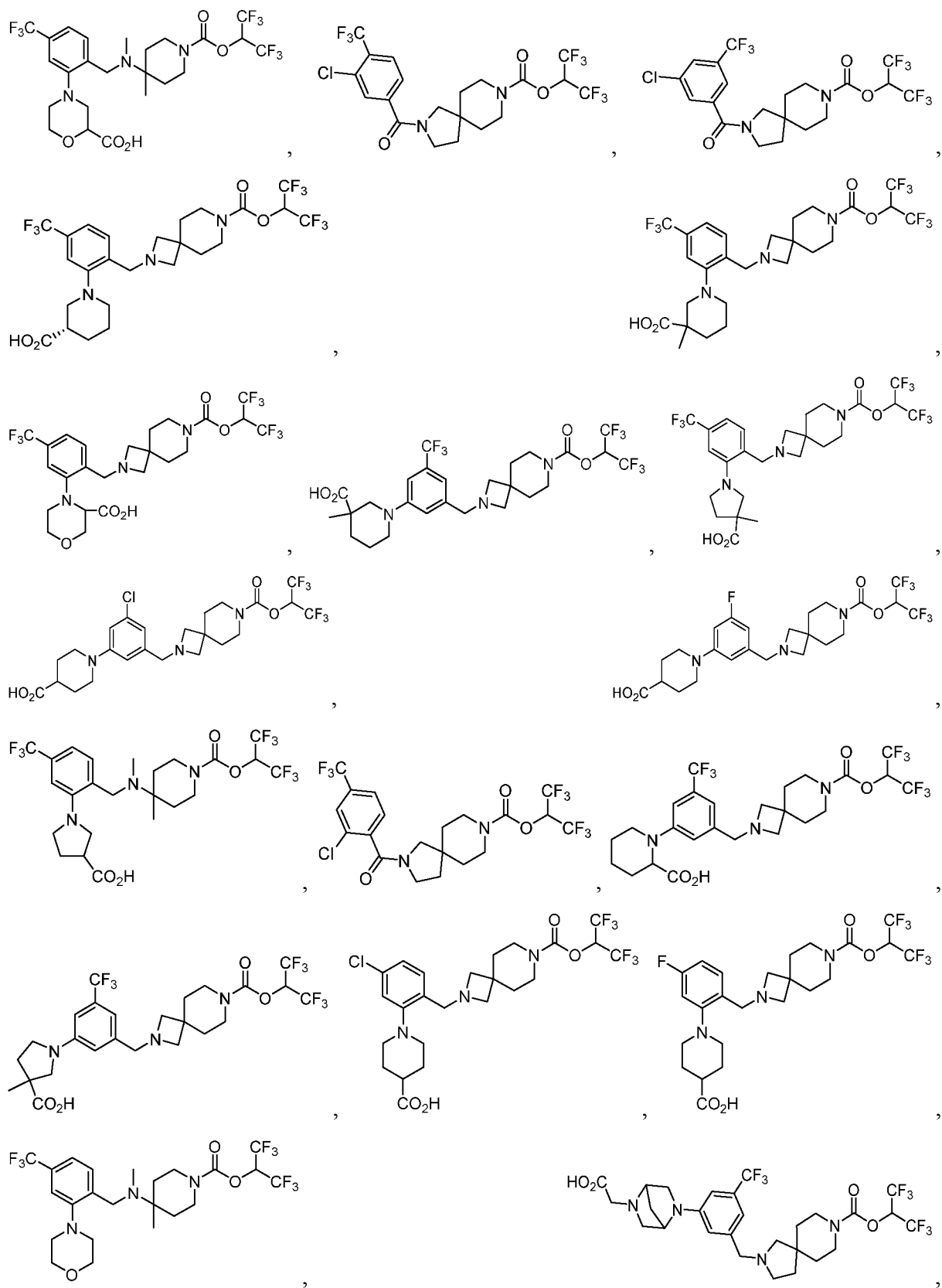


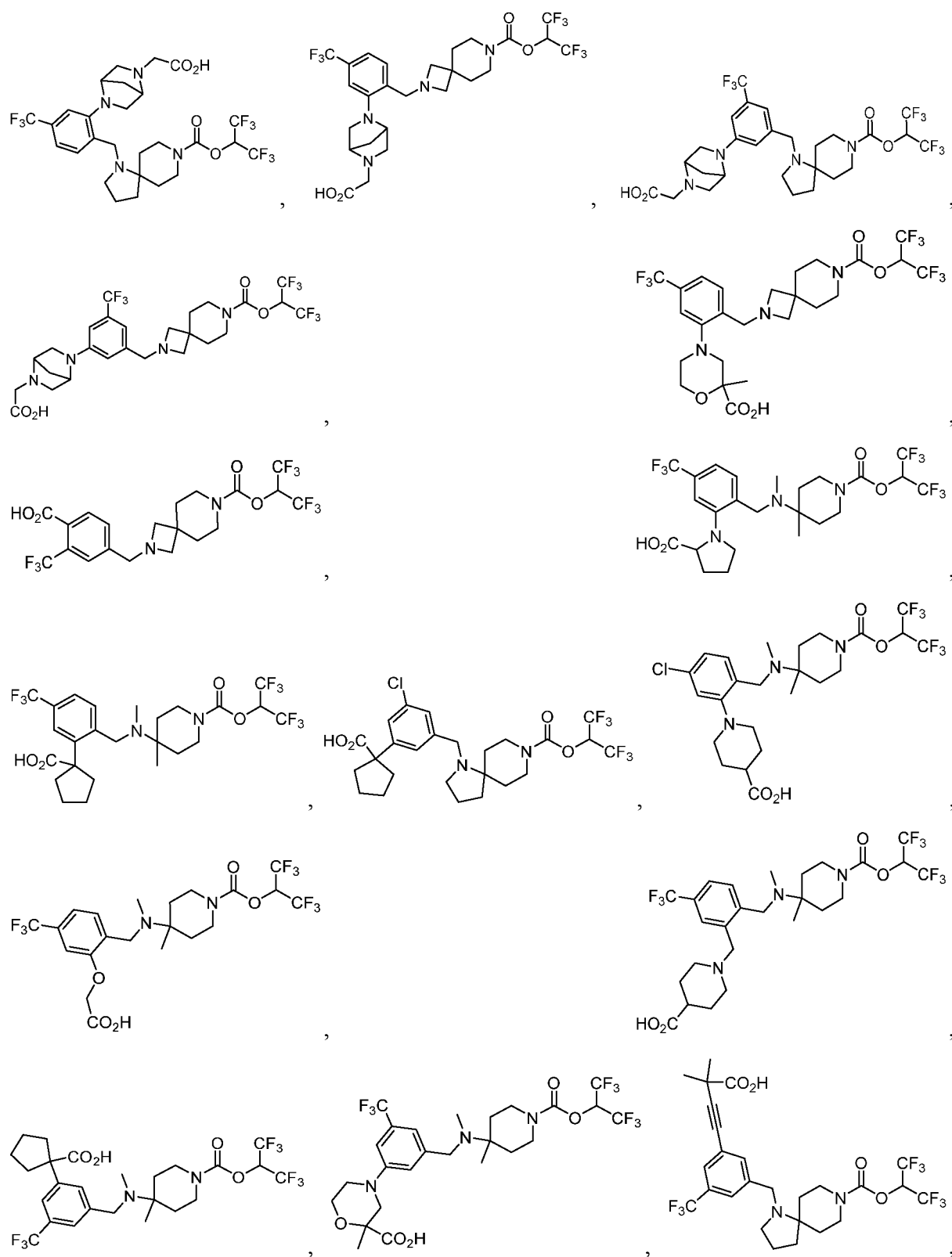


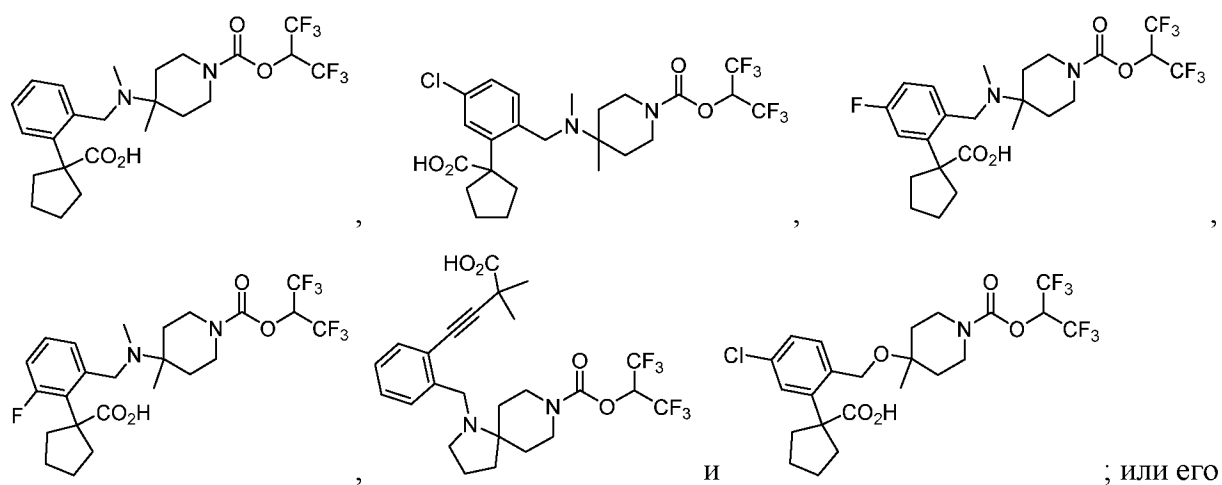






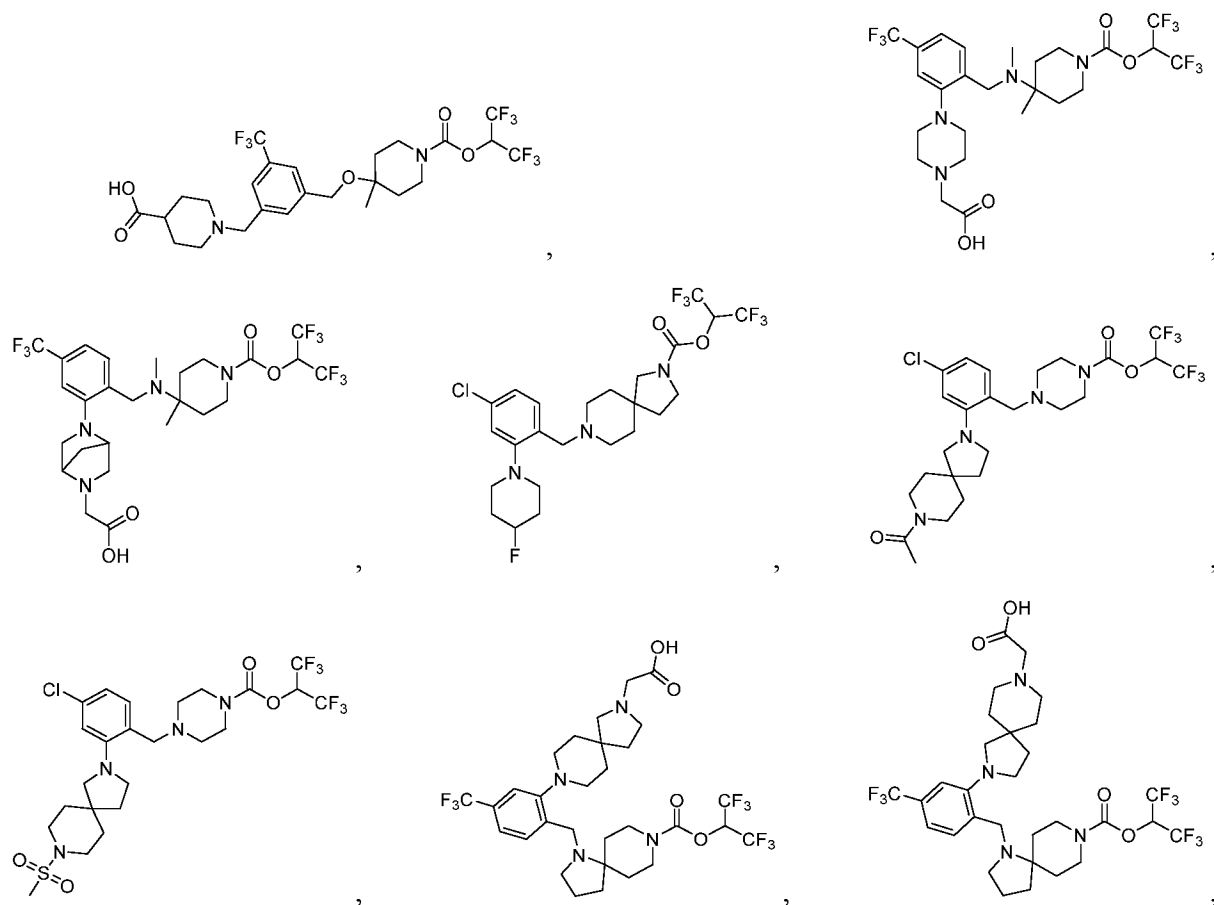


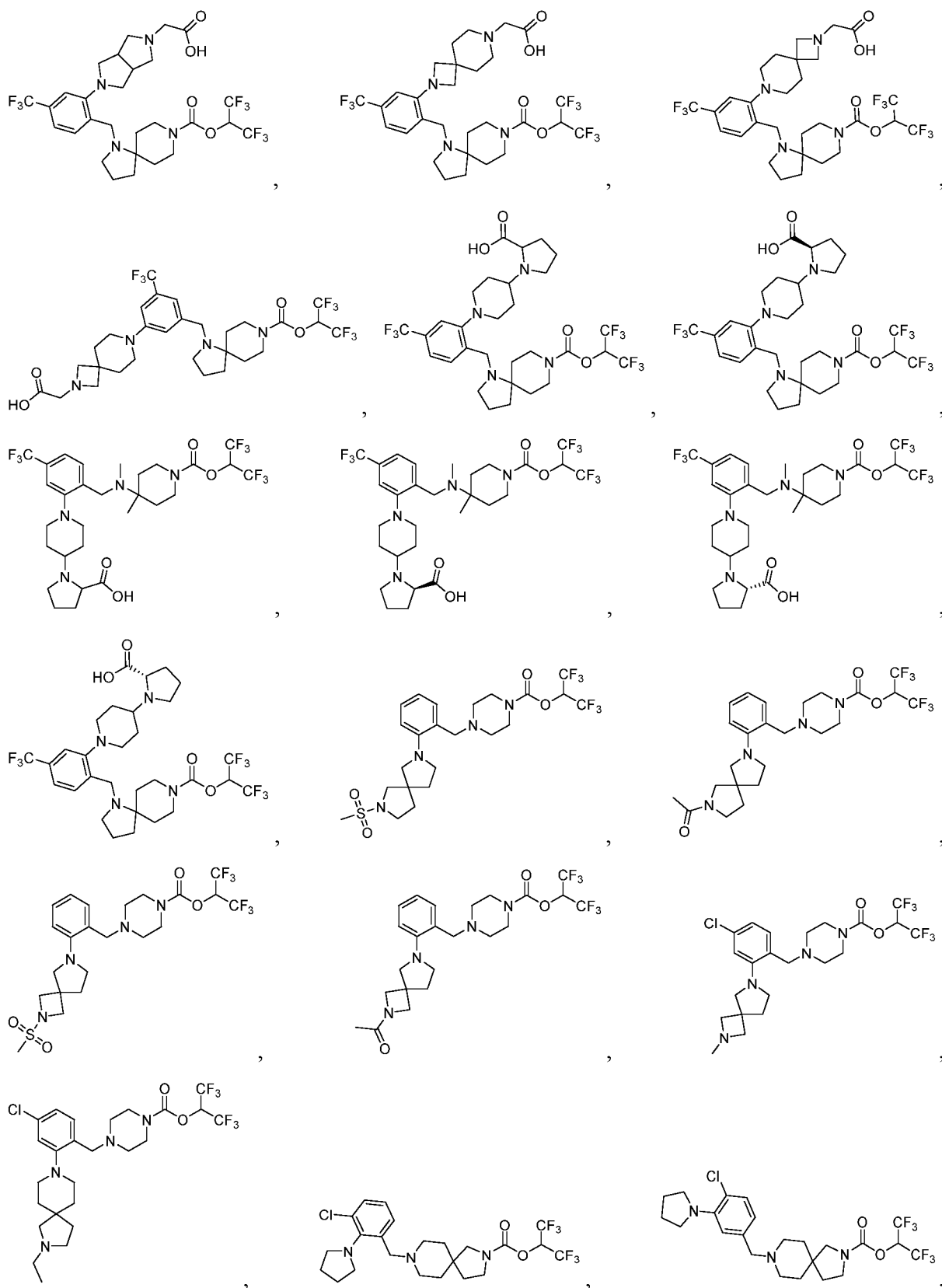


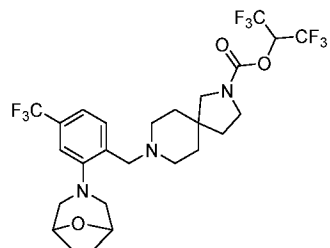
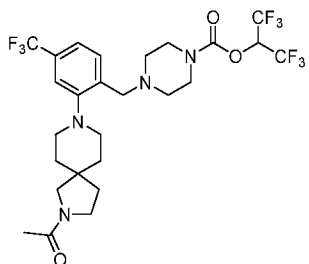
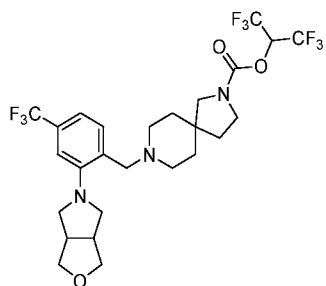
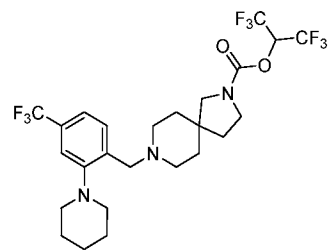
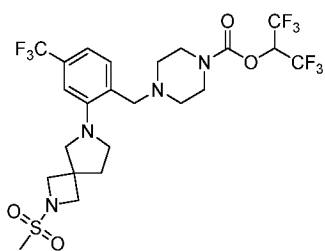
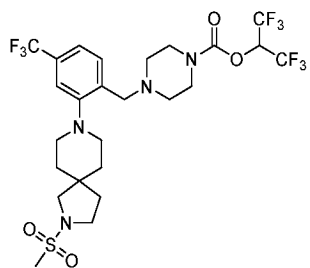
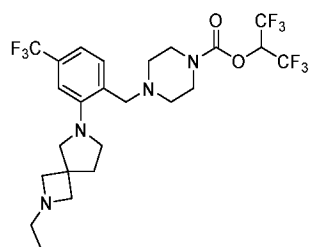
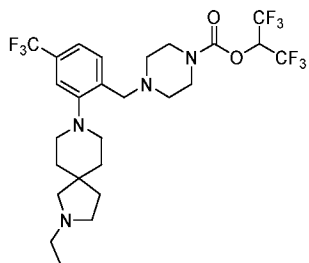
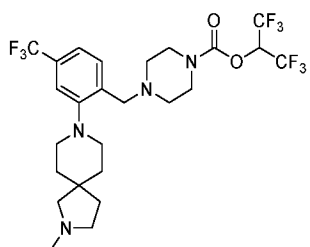
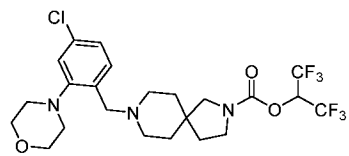
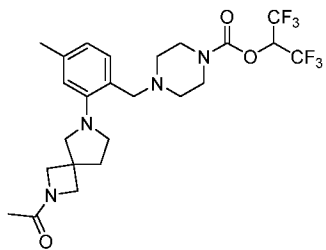
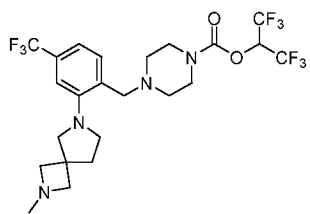
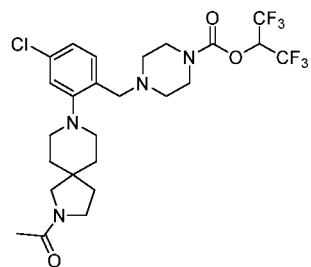
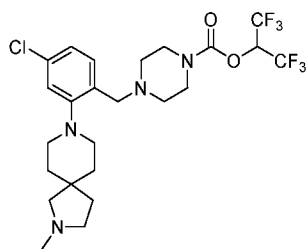
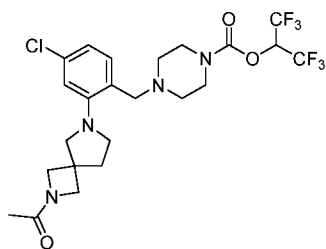
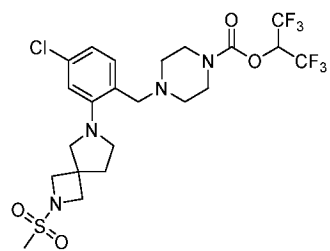
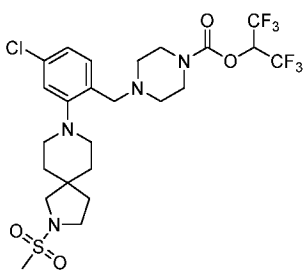
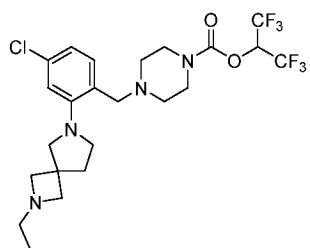


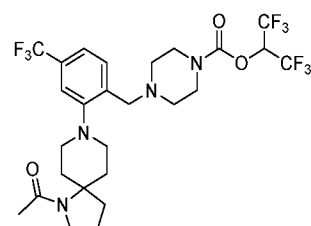
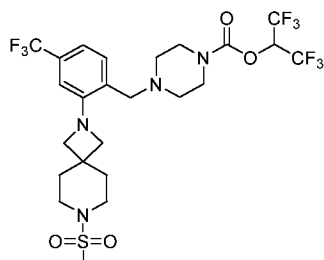
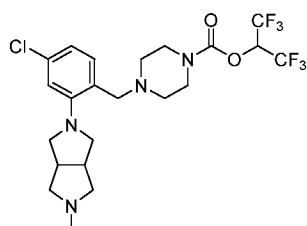
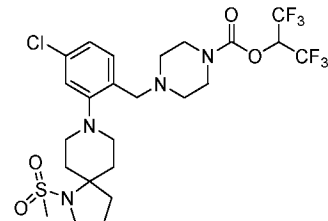
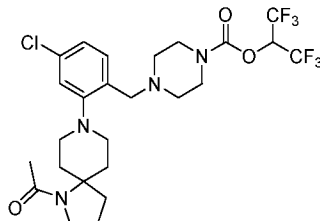
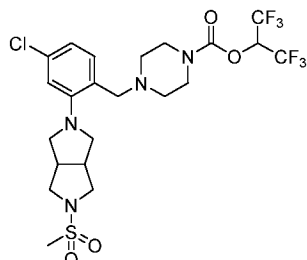
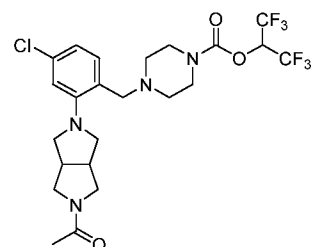
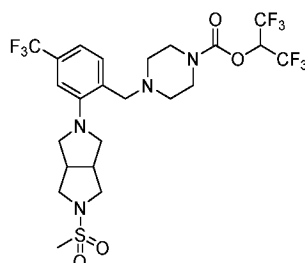
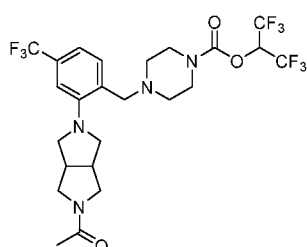
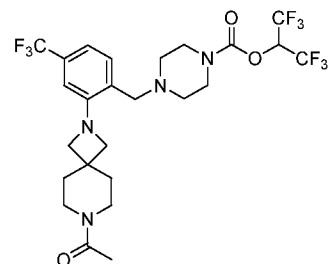
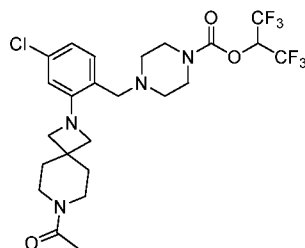
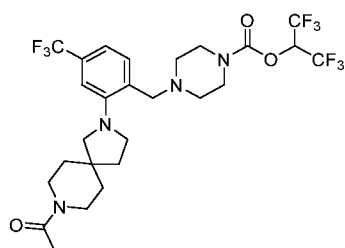
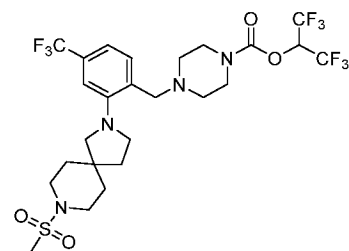
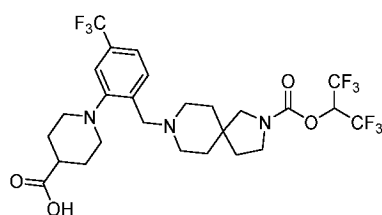
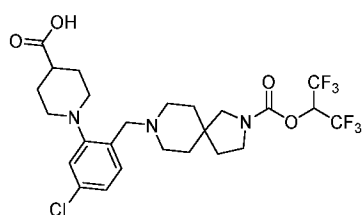
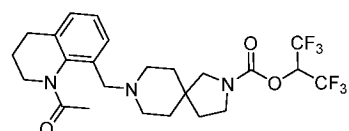
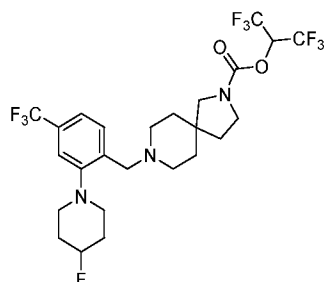
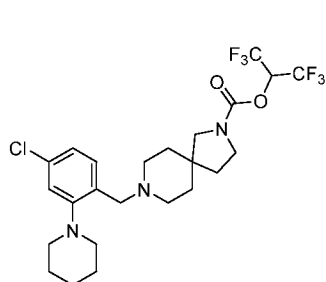
сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

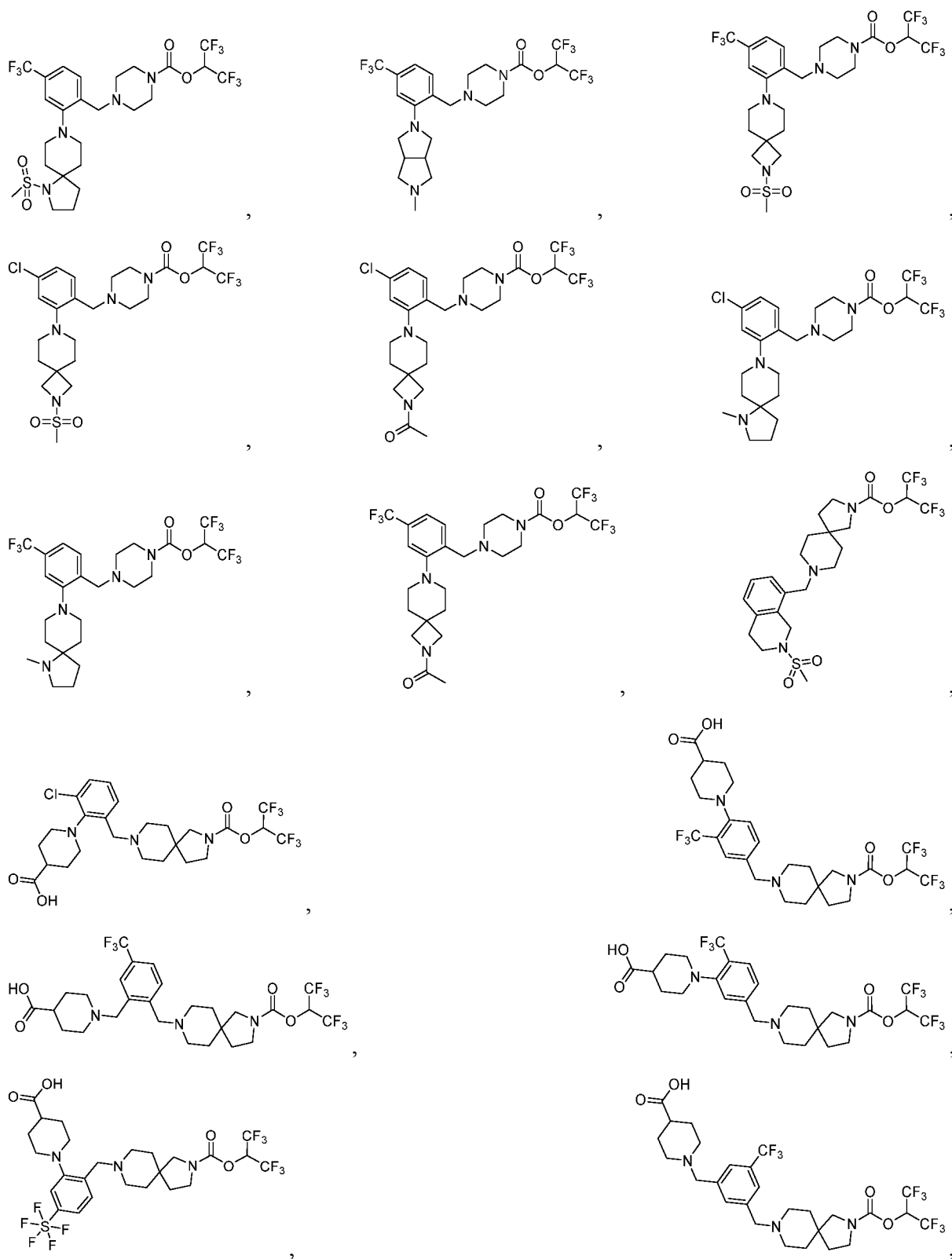
89. Соединение, выбранное из

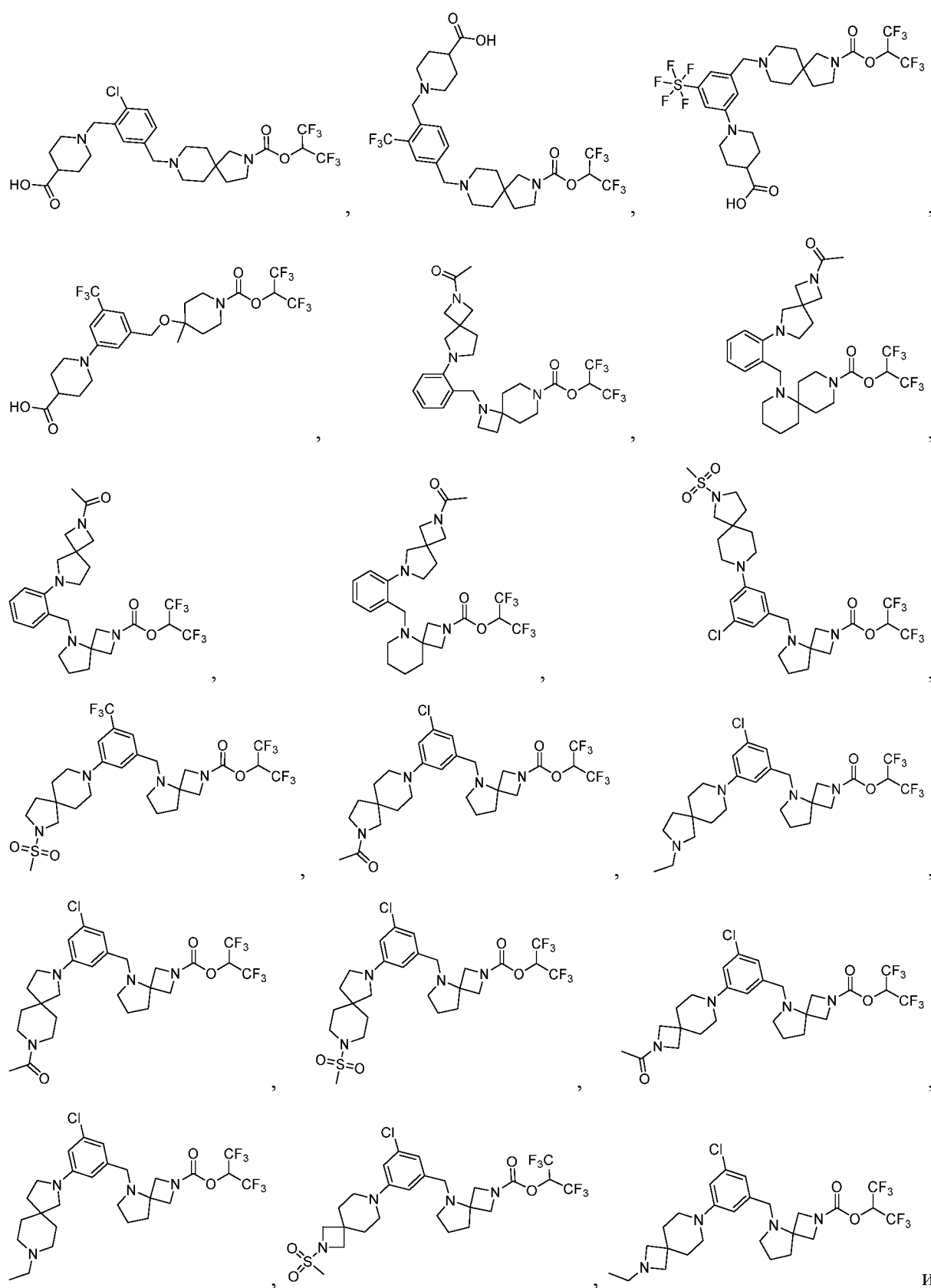


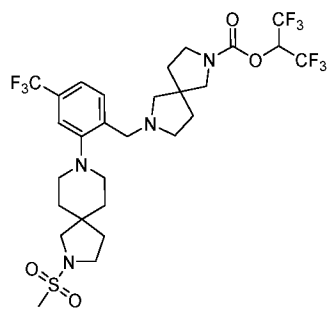












; или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-89 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

91. Способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-89 или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

92. Способ по п. 91, где боль представляет собой нейропатическую боль.

93. Способ по п. 91, где боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.

94. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-89 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника.

95. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой мигрень.

96. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой эпилепсию/припадочное расстройство.

97. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой нейромиеелит зрительного нерва (NMO).

98. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой синдром Туретта.

99. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой хроническое двигательное тикозное расстройство.

100. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой хроническое голосовое тикозное расстройство.

101. Способ по п. 94, где заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, ассоциированную с синдромом раздраженного кишечника.