

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038381

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.18

(21) Номер заявки
201992418

(22) Дата подачи заявки
2018.04.17

(51) Int. Cl. C07D 209/08 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 62/486,765

(32) 2017.04.18

(33) US

(43) 2020.04.30

(86) PCT/US2018/028034

(87) WO 2018/195123 2018.10.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕМПЕСТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(56) EP-A1-2277858

EP-A1-2172447

WO-A1-2010121382

FLESCH, D. ET AL.: "Novel prostaglandin receptor modulators - Part II: EP receptor modulators; a patent review (2002-2012)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no. 2, 2013, pages 233-267, XP55118714, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.744822 abstract pages 249-263; tables 2, 3 compounds 163-166, 178-180

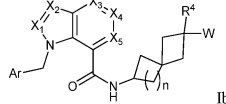
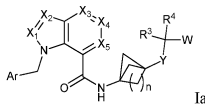
(72) Изобретатель:

Браво Ялда, Бёрч Джэйсон Дэвид,
Чэнь Остин Чих-Ю, Нагамизо Джо
Фред (US)

(74) Представитель:

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

(57) Раскрытие относится к новым соединениям формулы Ia или Ib и их фармацевтически приемлемым солям, применимым в лечении (например, контроль, облегчение или замедление прогрессирования) рака, включая в себя следующее: глиобластома, рак костей, рак головы и шеи, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка, рак кишечника, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, печеночноклеточная карцинома, почечноклеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы. Соединения согласно настоящему раскрытию представляют собой селективные антагонисты рецептора EP4, и они являются применимыми при лечении различных заболеваний, интенсивность которых можно уменьшить путем блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов.



B1

038381

038381

B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/486765, поданной 18 апреля 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к производным гетероарилкарбоксамида, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к способам профилактики и лечения рака с использованием таких соединений.

Простагландин E2 (PGE2) представляет собой эндогенную молекулу, которая благодаря своему агонистическому действию в отношении рецептора EP4 и активации полученного в результате этого сигнального каскада играет ключевую роль в разрешении воспаления (Chen et al., *British J. Pharmacol.* 2010, 160, p. 292) и в подавлении передачи сигналов Т-клеточным рецептором (Wiemer et al., *J. Immunology* 2011, 187, p. 3663). Хотя такое ослабление воспалительного ответа имеет решающее значение для предотвращения чрезмерного повреждения клеток после успешного нарастания воспалительного ответа, который был вызван, например, инвазией чужеродного патогена, было продемонстрировано, что некоторые опухоли могут также использовать этот механизм в собственных целях как способ создания иммуносупрессорного микроокружения, в котором опухолевые клетки могут пролиферировать (Whiteside, *Expert Opin. Bio. Th.* 2010, 10, p. 1019).

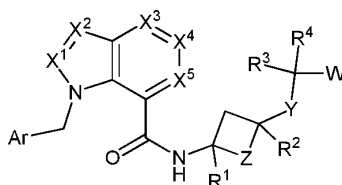
Действительно, одним из основных признаков иммуносупрессорного микроокружения опухоли является наличие большого количества супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и опухоль-ассоциированных макрофагов 2-го типа (TAM), которые, в свою очередь, в значительной степени связаны с низкой общей выживаемостью у пациентов с раком желудка, яичников, молочной железы, мочевого пузыря, почечноклеточной карциномой (HCC), раком головы и шеи и другими типами рака (Qian et al., *Cell.* 2010, 141, p. 39; Gabitass et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 2011, 60, p. 1419). Было продемонстрировано, что вовлечение рецепторов EP4 в незрелые моноциты с помощью PGE2, который продуцируется в значительно больших количествах опухолевыми клетками (Ochs et al., *J. Neurochem.* 2016, 136, p. 1142; Zelenay S. et al., *Cell.* 2015, 162, p. 1257), искажает дифференциацию этих незрелых моноцитов в направлении иммуносупрессорных линий как MDSC, так и TAM (Mao, et al., *Clin. Cancer Res.* 2014, 20, p.4096; Wang et al., *Trends in Molecular Medicine* 2016, 22, p. 1).

Кроме того, недавние исследования показали, что опухолевые клетки в некоторых случаях также опосредуют положительную регуляцию активности индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-деоксигеназы (TDO) в микроокружении, окружающем опухоль, посредством стимуляции рецептора EP4 с помощью PGE2 (Ochs et al., *J. Neurochem.* 2016, 136, p. 1142; Hung et al., *Breast Cancer Research*, 2014, 16, p. 410). Поскольку триптофан, субстрат ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации цитотоксических клеток Teff, а кинуренин, продукт ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации иммуносупрессорных клеток Treg (Dounay et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, p. 8762), ингибирование активности IDO и/или TDO представляет собой многообещающий путь для лечения различных форм рака (Jochims et al., *Oncotarget* 2016, 7, p. 37762). Фактически, сообщалось об увеличении частоты общего положительного ответа у пациентов с распространенной меланомой IIIB или IV стадии при использовании эпикадостата, сильнодействующего и селективного ингибитора IDO от Incyte, при использовании в комбинации с пембролизумабом. Следовательно, в свете всех этих наблюдений и исследований антагонистическое действие в отношении EP4 обоснованно представляет собой рациональный и эффективный подход для лечения распространенного рака как в качестве отдельного средства, так и в комбинации с другими видами противораковой терапии.

Сущность изобретения

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны соединения согласно формуле I, которые представляют собой сильнодействующие и селективные антагонисты рецептора EP4, фармацевтически приемлемые соли формулы I, фармацевтически приемлемые композиции, содержащие такие соединения, и применение таких соединений при лечении различных заболеваний, интенсивность которых можно уменьшить с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, в частности рака. Для лечения рака соединения согласно формуле I в некоторых случаях используют отдельно или в комбинации с другими видами терапии рака, например, такими: лучевая терапия, антитела к антигену 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (т.е. средства против CTLA4, такие как ипилимумаб или т.п.), антитела к лиганду 1 запрограммированной смерти клеток (т.е. средства против PD-L1, такие как атезолизумаб, авелумаб или т.п.), антитела к белку 1 запрограммированной смерти клеток (т.е. средства против PD-1, такие как ниволумаб, пембролизумаб или т.п.) или цитотоксические средства (т.е. алкилирующие средства, такие как цисплатин, дакарбазин, хлорамбуцил или т.п., антиметаболиты, такие как метотрексат, флударабин, гемцитабин или т.п., действующие на микротрубочки средства, такие как винбластин, паклитаксел или т.п.; ингибиторы топоизомеразы, такие как топотекан, доксорубин или т.п.; и др.). Согласно другим вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны способы получения соединений согласно формуле I, а также получения промежуточных соединений, используемых при синтезе соединений, описанных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство;

где Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего: (a) C₁-C₆-алкил, (b) C₃-C₇-циклоалкил, (c) гетероцикл, (d) арил, (e) гетероарил, (f) галоген, (g) CN, (h) OR^b, (i) N(R^b)C(=O)R^c, (j) C(=O)N(R^b)(R^c), (k) S(=O)_mR^b, (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c), (m) N(R^b)S(=O)₂R^c, (n) SF₅ и (o) C₁-C₆-галогеналкил;

W выбран из следующего: (a) C(=O)OR⁵, (b) C(=O)NHOH, (c) S(=O)₂NHR^b, (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b, (e) NHC(=O)NHSO₂R^b, (f) 1H-тетразол, (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он, (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он, (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион, (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он, (k) тетразол-5(4H)-он и (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

Y выбран из следующего: (a) связь, (b) (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a, (c) O и (d) NR^b;

Z представляет собой (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a;

R¹ и R² независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) C₃-C₆-циклоалкил, и (d) C₁-C₆-галогеналкил, где R² не представляет собой H; или

R¹ и R², взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

R³ и R⁴ независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) C₃-C₆-циклоалкил, (d) арил, (e) гетероарил, (f) галоген, (g) C₁-C₆-галогеналкил; или

R³ и R⁴, взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

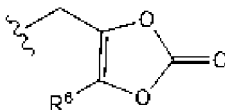
или R¹, R², R³ и R⁴ выше выбраны следующим образом:

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₁-C₆-галогеналкила;

R³ и R², взятые вместе, представляют (CH₂)_n, (CH₂)_nO(CH₂)_p, (CH₂)_nNR^b(CH₂)_p или (CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p; и

R⁴ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, арила, гетероарила, галогена и C₁-C₆-галогеналкила;

R⁵ выбран из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) арил, (d) аралкил, (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸, (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸ и (g) (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильная группа, характеризующаяся следующей формулой:



где R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил;

R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R^a выбран из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) галоген, (d) арил, (e) OR^b, (f) циано, (g) гетероарил, (h) C₃-C₆-циклоалкил и (i) C₁-C₆-галогеналкил;

R^a выбран из следующего: (a) циано, (b) C₁-C₆-алкил, (c) галоген, (d) арил, (e) OR^b, (f) гетероарил, (g) C₃-C₆-циклоалкил и (h) C₁-C₆-галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) арил, (d) гетероарил, (e) C₃-C₆-циклоалкил, (f) C₂-C₆-гетероцикл или (g) C₁-C₆-галогеналкил; или

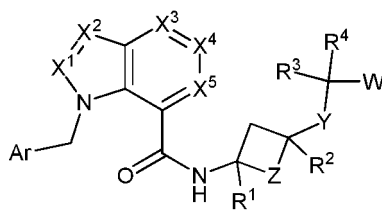
R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3; и

p составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны соединения согласно формуле I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство;

где Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего: (a) C₁-C₆-алкил, (b) C₃-C₇-циклоалкил, (c) гетероцикл, (d) арил, (e) гетероарил, (f) галоген, (g) CN, (h) OR^b, (i) N(R^b)C(=O)R^c, (j) C(=O)N(R^b)(R^c), (k) S(=O)_mR^b, (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c), (m) N(R^b)S(=O)₂R^c, (n) SF₅ и (o) C₁-C₆-галогеналкил;

W выбран из следующего: (a) C(=O)OR⁵, (b) C(=O)NHOH, (c) S(=O)₂NHR^b, (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b, (e) NHC(=O)NHSO₂R^b, (f) 1H-тетразол, (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он, (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он, (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион, (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он, (k) тетразол-5(4H)-он и (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

Y выбран из следующего: (a) связь, (b) (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a, (c) O и (d) NR^b;

Z представляет собой (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a;

R¹ и R² независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) C₃-C₆-циклоалкил и (d) C₁-C₆-галогеналкил, где R² не представляет собой H; или

R¹ и R², взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

R³ и R⁴ независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) C₃-C₆-циклоалкил, (d) арил, (e) гетероарил, (f) галоген, (g) C₁-C₆-галогеналкил; или

R³ и R⁴, взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

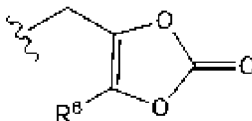
или R¹, R², R³ и R⁴ выше выбраны следующим образом:

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₁-C₆-галогеналкила;

R³ и R², взятые вместе, представляют (CH₂)_n-, (CH₂)_nO(CH₂)_p-, (CH₂)_nNR^b(CH₂)_p или (CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p; и

R⁴ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, арила, гетероарила, галогена и C₁-C₆-галогеналкила;

R⁵ выбран из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) арил, (d) алкил, (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸, (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸ и (g) (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильная группа, характеризующаяся следующей формулой:



где R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил;

R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R^a выбран из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) галоген, (d) арил, (e) OR^b, (f) циано, (g) гетероарил, (h) C₃-C₆-циклоалкил и (i) C₁-C₆-галогеналкил;

R^a выбран из следующего: (a) циано, (b) C₁-C₆-алкил, (c) галоген, (d) арил, (e) OR^b, (f) гетероарил, (g) C₃-C₆-циклоалкил и (h) C₁-C₆-галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из следующего: (a) H, (b) C₁-C₆-алкил, (c) арил, (d) гетероарил, (e) C₃-C₆-циклоалкил или (f) C₁-C₆-галогеналкил; или

R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3; и

p составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующего:

- (a) C₁-C₆-алкил,
- (b) C₃-C₇-циклоалкил,
- (c) гетероцикл,
- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген,
- (g) CN,
- (h) OR^b,
- (i) N(R^b)C(=O)R^c,
- (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
- (k) S(=O)_mR^b,
- (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
- (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
- (n) SF₅ и
- (o) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) CO₂H,
- (b) C(=O)NHOH,
- (c) S(=O)₂NHR^b,
- (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
- (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
- (f) 1H-тетразол,
- (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,
- (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,
- (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,
- (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,
- (k) тетразол-5(4H)-он и
- (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y выбран из следующего: (a) связь, (b) (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a, (c) O и (d) NR^b.

Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ и R² независимо выбраны из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) C₃-C₆-циклоалкил и
- (d) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления не оба R¹ и R² представляют собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ и R² взятые вместе представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) C₃-C₆-циклоалкил,
- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген и
- (g) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R⁴, взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R², взятые вместе, представляют (CH₂)_n-, (CH₂)_nO(CH₂)_p-, (CH₂)_nNR^b(CH₂)_p или (CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) галоген,
- (d) арил,
- (e) OR^b,
- (f) циано,

- (g) гетероарил,
- (h) C₃-C₆-циклоалкил и
- (i) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{a'} выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) циано,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) галоген,
- (d) арил,
- (e) OR^b,
- (f) гетероарил,
- (g) C₃-C₆-циклоалкил и
- (h) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) арил,
- (d) гетероарил,
- (e) C₃-C₆-циклоалкил и
- (f) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S.

Согласно некоторым вариантам осуществления m составляет 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления р составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,

галогеналкил,

- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅ и
- (e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a. Согласно некоторым вариантам осуществления один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a. Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой H или атом галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего: (a) SO₂N и (b) 1H-тетразол.

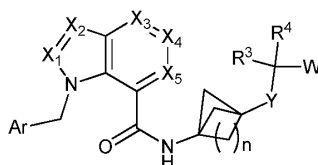
Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь или -CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ и R², взятые вместе, представляют -CH₂- или -CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой -CH₂-, и R³ и R², взятые вместе, представляют -CH₂- или -CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описано соединение согласно формуле I, характеризующееся структурой согласно формуле Ia



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅ и
- (e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a. Согласно некоторым вариантам осуществления один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего: (a) CO₂H и (b) 1H-тетразол.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь или -CH₂-.

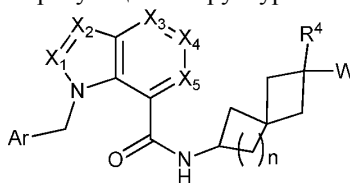
Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из следующего: (a) H, (b) C₁-C₃-алкил и (c) C₁-C₃-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из H и галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь, и n составляет 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описано соединение согласно формуле I, характеризующееся структурой согласно формуле Ib



Ib

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и

(i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅ и
- (e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего: (a) CO₂H и (b) 1H-тетразол.

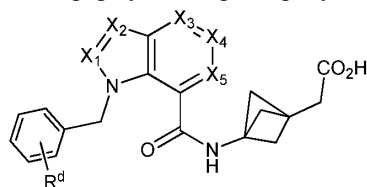
Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из следующего: (a) H, (b) C₁-C₃ и (c) C₁-C₃-галогеналкил.

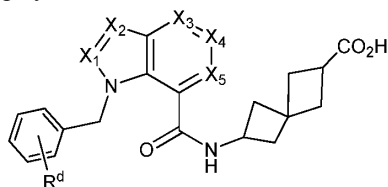
Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из H и галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления p составляет 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описано соединение согласно формуле I, характеризующееся формулой Ic или Id



Ic



Id

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из H и галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из следующего:

- (a) CN,
- (b) C₁-C₃-алкил,
- (c) SF₅,
- (d) C₁-C₃-галогеналкил,
- (e) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) гетероцикл,
- (g) арил и
- (h) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) CN,
- (b) C₁-C₃-алкил,
- (c) SF₅ и
- (d) C₁-C₃-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой CH; или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой C-R^a, а другие представляют собой CH, и R^a представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из следующего:

- 2-(3-(1-(4-цианобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 2-(3-(1-((4-(трифторметил)фенил)метил-*d*₂)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;
- 6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- (*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- (*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- 6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- (*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- (*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- 6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;
- (*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропановая кислота;

3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропановая кислота;

цис-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропановая кислота;

N-(3-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

N-(3-((3-(фенилсульфонил)уреидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

N-(3-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

2-(4-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-цианобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая
кислота;

(*R*)-6-(1-(4-цианобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(1-(4-цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(R)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

2-(4-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(4-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

2-(4-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

6-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

2-(3-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота; и

2-(3-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер,

смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно любой из формул I, Ia, Ib, Ic или Id, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическую смесь стереоизомеров или пролекарство любого из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны способы лечения рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно любой из формул I, Ia, Ib, Ic или Id, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическую смесь стереоизомеров или пролекарство любого из вышеперечисленного, или фармацевтической композиции, содержащей любую из формул I, Ia, Ib, Ic или Id, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующего: глиобластома, рак костей, рак головы и шеи, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка, рак кишечника, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, печеночноклеточная карцинома, почечноклеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительно включает в себя дополнительное средство, выбранное из антитела к PD-1 и антитела к PD-L1.

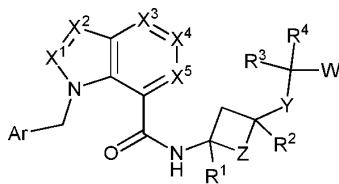
Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A и 1B проиллюстрирован эффект соединения A на объем опухоли в модели рака толстой кишки у мышей.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

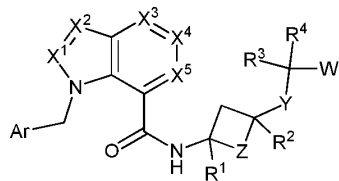
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены селективные антагонисты рецептора EP4 и композиции, содержащие указанные соединения (т.е. селективные антагонисты рецептора EP4). Соединения и композиции являются применимыми для лечения рака.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны соединения согласно формуле I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены соединения согласно формуле I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство, где

Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующего:

- (a) C₁-C₆-алкил,
- (b) C₃-C₇-циклоалкил,
- (c) гетероцикл,
- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген,
- (g) CN^a,
- (h) OR^b,
- (i) N(R^b)C(=O)R^c,
- (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
- (k) S(=O)_mR^b,

(l) $S(=O)_2N(R^b)(R^c)$,

(m) $N(R^b)S(=O)_2R^c$,

(n) SF_5 и

(o) C_1 - C_6 -галогеналкил.

W выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) CO_2H ,

(b) $C(=O)NHOH$,

(c) $S(=O)_2NHR^b$,

(d) $S(=O)_2NHC(=O)R^b$,

(e) $NHC(=O)NHSO_2R^b$,

(f) 1H-тетразол,

(g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,

(h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,

(i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,

(j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,

(k) тетразол-5(4H)-он и

(l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , где не более 2 из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

Y выбран из следующего:

(a) связь,

(b) $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ,

(c) O и

(d) NR^b ;

Z представляет собой $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ;

R^1 и R^2 независимо выбраны из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(d) C_1 - C_6 -галогеналкил;

где не оба R^1 и R^2 представляют собой H; или

R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p$ - или $-(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил,

(d) арил,

(e) гетероарил,

(f) галоген,

(g) C_1 - C_6 -галогеналкил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе, представляют $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p$ -, $-(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p$ - или $-(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p$;

R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nO(CH_2)_p$, $(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p$ или $(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) галоген,

(d) арил,

(e) OR^b ,

(f) циано,

(g) гетероарил,

(h) C_3 - C_6 -циклоалкил,

(i) C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) циано,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) галоген,

(d) арил,

(e) OR^b ,

(f) гетероарил,

(g) C₃-C₆-циклоалкил и

(h) C₁-C₆-галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C₁-C₆-алкил,

(c) арил,

(d) гетероарил,

(e) C₃-C₆-циклоалкил,

(f) C₂-C₆-гетероцикл и

(g) C₁-C₆-галогеналкил; или

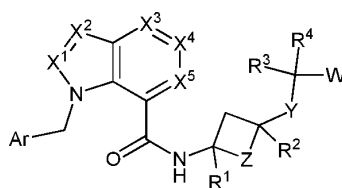
R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3; и

r составляет 1, 2 или 3.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены соединения согласно формуле I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство, где

Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующего:

(a) C₁-C₆-алкил,

(b) C₃-C₇-циклоалкил,

(c) гетероцикл,

(d) арил,

(e) гетероарил,

(f) галоген,

(g) CN,

(h) OR^b,

(i) N(R^b)C(=O)R^c,

(j) C(=O)N(R^b)(R^c),

(k) S(=O)_mR^b,

(l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),

(m) N(R^b)S(=O)₂R^c,

(n) SF₅ и

(o) C₁-C₆-галогеналкил.

W выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) CO₂H,

(b) C(=O)NHOH,

(c) S(=O)₂NHR^b,

(d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,

(e) NHC(=O)NHSO₂R^b,

(f) 1H-тетразол,

(g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,

(h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,

(i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,

(j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,

(k) тетразол-5(4H)-он и

(l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

Y выбран из следующего:

(a) связь,

(b) (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a,

(c) O и

(d) NR^b ;

Z представляет собой $(\text{CH}_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ;

R^1 и R^2 независимо выбраны из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(d) C_1 - C_6 -галогеналкил;

где не оба R^1 и R^2 представляют собой H; или

R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-(\text{CH}_2)_n$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p$ - или

$-(\text{CH}_2)_n\text{S}(=\text{O})_m(\text{CH}_2)_p$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил,

(d) арил,

(e) гетероарил,

(f) галоген,

(g) C_1 - C_6 -галогеналкил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе, представляют $-(\text{CH}_2)_n$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p$ -, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p$ - или

$-(\text{CH}_2)_n\text{S}(=\text{O})_m(\text{CH}_2)_p$;

R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_p$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p$ или

$(\text{CH}_2)_n\text{S}(=\text{O})_m(\text{CH}_2)_p$;

R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) галоген,

(d) арил,

(e) OR^b ,

(f) циано,

(g) гетероарил,

(h) C_3 - C_6 -циклоалкил,

(i) C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) циано,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) галоген,

(d) арил,

(e) OR^b ,

(f) гетероарил,

(g) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(h) C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) арил,

(d) гетероарил,

(e) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(f) C_1 - C_6 -галогеналкил; или

R^b и R^c , взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3; и

p составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующего:

(a) C_1 - C_6 -алкил,

(b) C_3 - C_7 -циклоалкил,

(c) гетероцикл,

(d) арил,

(e) гетероарил,

- (f) галоген,
- (g) CN^b ,
- (h) OR^b ,
- (i) $N(R^b)C(=O)R^c$,
- (j) $C(=O)N(R^b)(R^c)$,
- (k) $S(=O)_mR^b$,
- (l) $S(=O)_2N(R^b)(R^c)$,
- (m) $N(R^b)S(=O)_2R^c$,
- (n) SF_5 и
- (o) C_1 - C_6 -галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой монозамещенную фенильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой дизамещенную фенильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой тризамещенную фенильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой монозамещенную пиридинильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой монозамещенную пиримидинильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой дизамещенную пиридинильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой дизамещенную пиримидинильную группу. Согласно некоторым вариантам осуществления монозамещенная группа замещена CN (циано), галогеном, CF_3 , CF_2H , SF_5 или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления монозамещенная группа замещена CN (циано), галогеном, галогеналкилом, арилом, гетероарилом, галогеналкокси, гетероциклом или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления монозамещенная группа замещена CN (циано), галогеном, галогеналкилом, фенилом, пиридилом, галогеналкокси или гетероциклом. Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из арила, гетероарила, циклоалкила, гетероцикла, CN (циано), галогена, галогеналкила, SF_5 , $-OR^b$ и алкила; и каждый R^b представляет собой независимо H , C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, гетероцикл или C_1 - C_6 -галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) CO_2H ,
- (b) $C(=O)NHOH$,
- (c) $S(=O)_2NHR^b$,
- (d) $S(=O)_2NHC(=O)R^b$,
- (e) $NHC(=O)NHSO_2R^b$,
- (f) 1H-тетразол,
- (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,
- (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,
- (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,
- (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,
- (k) тетразол-5(4H)-он и
- (l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , при условии, что не более 2 из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N .

Согласно некоторым вариантам осуществления Y выбран из следующего:

- (a) связь,
- (b) $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ,
- (c) O и
- (d) NR^b .

Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 независимо выбраны из следующего:

- (a) H ,
- (b) C_1 - C_6 -алкил,
- (c) C_3 - C_6 -циклоалкил и
- (d) C_1 - C_6 -галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления не оба R^1 и R^2 представляют собой H .

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 взятые вместе представляют $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p$, $-(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p$ или $-(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

- (a) H ,
- (b) C_1 - C_6 -алкил,
- (c) C_3 - C_6 -циклоалкил,

- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген и
- (g) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R⁴, взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R², взятые вместе, представляют (CH₂)_n-, (CH₂)_nO(CH₂)_p-, (CH₂)_nNR^b(CH₂)_p или (CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) галоген,
- (d) арил,
- (e) OR^b,
- (f) циано,
- (g) гетероарил,
- (h) C₃-C₆-циклоалкил и
- (i) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{a'} выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) циано,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) галоген,
- (d) арил,
- (e) OR^b,
- (f) гетероарил,
- (g) C₃-C₆-циклоалкил и
- (h) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) арил,
- (d) гетероарил,
- (e) C₃-C₆-циклоалкил и
- (f) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S.

Согласно некоторым вариантам осуществления m составляет 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления p составляет 1, 2 или 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил;
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅ и
- (e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных незави-

симо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой H или атом галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего:

(a) CO₂H и

(b) 1H-тетразол.

Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь или -CH₂-.

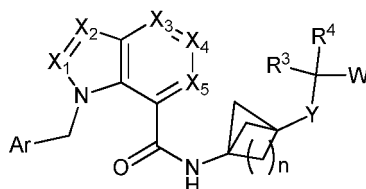
Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ и R², взятые вместе, представляют -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ и R², взятые вместе, представляют -CH₂- или -CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой прямую связь или -CH₂-, и R³ и R², взятые вместе, представляют -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой -CH₂-, и R³ и R², взятые вместе, представляют -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой -CH₂-, и R³ и R², взятые вместе, представляют -CH₂- или -CH₂CH₂-.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся формулой Ia



Ia

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

(a) галоген,

(b) циано,

(c) C₁-C₆-алкил,

(d) SF₅,

(e) C₁-C₆-галогеналкил,

(f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,

(g) гетероцикл,

(h) арил и

(i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

(a) галоген,

(b) циано,

(c) C₁-C₆-алкил,

(d) SF₅,

(e) C₁-C₆-галогеналкил,

(f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил;

(g) гетероцикл,

(h) арил и

(i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

(a) галоген,

(b) циано,

(c) C₁-C₆-алкил,

(d) SF₅ и

(e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных незави-

симо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего: (a) CO₂H и (b) 1H-тетразол.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь или -CH₂-.

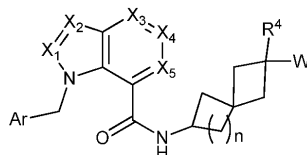
Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из следующего: (a) H, (b) C₁-C₃-алкил, (c) C₁-C₃-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из следующего: (a) H и (b) галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой связь, и n составляет 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся формулой Ib



Ib

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ar представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил;
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅,
- (e) C₁-C₆-галогеналкил,
- (f) OR^b, где R^b представляет собой C₁-C₆-алкил, арил, гетероарил, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-галогеналкил,
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C₁-C₆-алкил,
- (d) SF₅ и
- (e) C₁-C₆-галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a.

Согласно некоторым вариантам осуществления W выбран из группы, состоящей из следующего: (a) CO₂H и (b) 1H-тетразол.

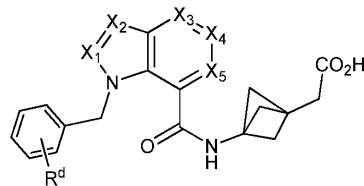
Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из следующего: (a) H, (b) C₁-C₃-алкил и (c) C₁-C₃-галогеналкил.

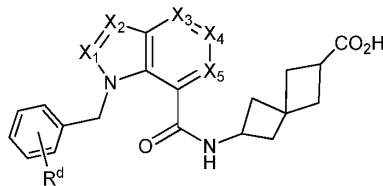
Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1, и R^a выбран из группы, состоящей из следующего: (a) H и (b) галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны

соединения согласно формуле I, характеризующиеся структурой согласно формуле Ic или Id



Ic



Id

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой независимо $C-R^a$, или один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой $C-R^a$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a выбран из группы, состоящей из следующего: (a) H и (b) галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из следующего:

- (a) CN,
- (b) C_1 - C_3 -алкил,
- (c) SF_5 и
- (d) C_1 - C_3 -галогеналкил,
- (e) OR^b , где R^b представляет собой C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил,

(f) гетероцикл,

(g) арил и

(h) гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^d выбран из группы, состоящей из следующего:

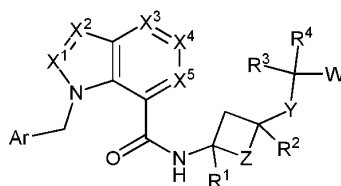
- (a) CN,
- (b) C_1 - C_3 -алкил,
- (c) SF_5 и
- (d) C_1 - C_3 -галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH; или один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой $C-R^a$, а другие представляют собой CH, и R^a представляет собой галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют CH_2 , Ag представляет собой монозамещенную арильную группу, и Y представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют CH_2 , Ag представляет собой монозамещенную арильную группу, и Y представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой $C-R^a$, а другие представляют собой CH, R^a представляет собой галоген, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют CH_2 , Ag представляет собой монозамещенную арильную группу, и Y представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а другие представляют собой CH, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют CH_2 , Ag представляет собой монозамещенную арильную группу, и Y представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления два из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N, а другие представляют собой CH, R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют CH_2 , Ag представляет собой монозамещенную арильную группу, и Y представляет собой связь.

Согласно определенным вариантам осуществления монозамещенная арильная группа замещена фенолом, пиридилом, гетероциклом, CN (циано), галогеном, C_1 - C_6 -галогеналкилом, SF_5 или галогеналкокси.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены соединения согласно формуле I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, где

Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) C₁-C₆-алкил,
- (b) C₃-C₇-циклоалкил,
- (c) гетероцикл,
- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген,
- (g) CN,
- (h) OR^b,
- (i) N(R^b)C(=O)R^c,
- (j) C(=O)N(R^b)(R^c),
- (k) S(=O)_mR^b,
- (l) S(=O)₂N(R^b)(R^c),
- (m) N(R^b)S(=O)₂R^c,
- (n) SF₅, и
- (o) C₁-C₆-галогеналкил;

W выбран из следующего:

- (a) C(=O)OR⁵,
- (b) C(=O)NHOH,
- (c) S(=O)₂NHR^b,
- (d) S(=O)₂NHC(=O)R^b,
- (e) NHC(=O)NHSO₂R^b,
- (f) 1H-тетразол,
- (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,
- (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,
- (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,
- (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,
- (k) тетразол-5(4H)-он и
- (l) C(=O)NHS(=O)₂R^b;

каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N; Y выбран из следующего:

- (a) связь,
- (b) (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a,
- (c) O, и
- (d) NR^b;

Z представляет собой (CH₂)_n, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a; R¹ и R² независимо выбраны из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) C₃-C₆-циклоалкил и
- (d) C₁-C₆-галогеналкил;

где R² не представляет собой H; или

R¹ и R², взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

R³ и R⁴ независимо выбраны из следующего:

- (a) H,
- (b) C₁-C₆-алкил,
- (c) C₃-C₆-циклоалкил,
- (d) арил,
- (e) гетероарил,
- (f) галоген и
- (g) C₁-C₆-галогеналкил; или

R³ и R⁴, взятые вместе, представляют -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR^b(CH₂)_p- или -(CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p-;

или R¹, R², R³ и R⁴ выше выбраны следующим образом:

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₁-C₆-галогеналкила;

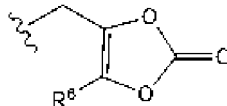
R³ и R², взятые вместе, представляют (CH₂)_n, (CH₂)_nO(CH₂)_p, (CH₂)_nNR^b(CH₂)_p или (CH₂)_nS(=O)_m(CH₂)_p; и

R⁴ выбран из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, арила, гетероарила, галогена и C₁-C₆-галогеналкила;

R⁵ выбран из следующего:

- (a) H,

- (b) C₁-C₆-алкил,
 (c) арил,
 (d) аралкил,
 (e) CH(R⁷)OC(=O)R⁸,
 (f) CH(R⁷)OC(=O)OR⁸ и
 (g) (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильная группа, характеризующаяся следующей формулой:



где R⁶ представляет собой C₁-C₆-алкил; R⁷ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил; R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил; каждый R^a независимо выбран из следующего:

- (a) H,
 (b) C₁-C₆-алкил,
 (c) галоген,
 (d) арил,
 (e) OR^b,
 (f) циано,
 (g) гетероарил,
 (h) C₃-C₆-циклоалкил, и
 (i) C₁-C₆-галогеналкил;

каждый R^a независимо выбран из следующего:

- (a) циано,
 (b) C₁-C₆-алкил,
 (c) галоген,
 (d) арил,
 (e) OR^b,
 (f) гетероарил,
 (g) C₃-C₆-циклоалкил,
 (h) C₁-C₆-галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из следующего:

- (a) H,
 (b) C₁-C₆-алкил,
 (c) арил,
 (d) гетероарил,
 (e) C₃-C₆-циклоалкил и
 (f) C₁-C₆-галогеналкил; или

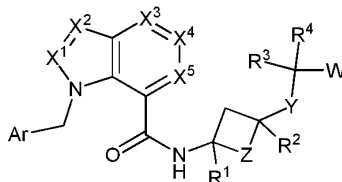
R^b и R^c, взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3; и

r составляет 1, 2 или 3.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены соединения согласно формуле I:



I

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, где

Ar представляет собой арил или гетероарил, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) C₁-C₆-алкил,
 (b) C₃-C₇-циклоалкил,
 (c) гетероцикл,
 (d) арил,
 (e) гетероарил,

(f) галоген,

(g) CN^b ,

(h) OR^b ,

(i) $N(R^b)C(=O)R^c$,

(j) $C(=O)N(R^b)(R^c)$,

(k) $S(=O)_mR^b$,

(l) $S(=O)_2N(R^b)(R^c)$,

(m) $N(R^b)S(=O)_2R^c$,

(n) SF_5 и

(o) C_1 - C_6 -галогеналкил.

W выбран из следующего:

(a) $C(=O)OR^5$,

(b) $C(=O)NHOH$,

(c) $S(=O)_2NHR^b$,

(d) $S(=O)_2NHC(=O)R^b$,

(e) $NHC(=O)NHSO_2R^b$,

(f) 1H-тетразол,

(g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,

(h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,

(i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,

(j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,

(k) тетразол-5(4H)-он и

(l) $C(=O)NHS(=O)_2R^b$;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , где не более 2 из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

Y выбран из следующего:

(a) связь,

(b) $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ,

(c) O и

(d) NR^b ;

Z представляет собой $(CH_2)_n$, где 1-4 атома водорода могут быть замещены R^a ;

R^1 и R^2 независимо выбраны из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(d) C_1 - C_6 -галогеналкил;

где R^2 не представляет собой H; или

R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p-$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) C_3 - C_6 -циклоалкил,

(d) арил,

(e) гетероарил,

(f) галоген,

(g) C_1 - C_6 -галогеналкил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе, представляют $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p-$;

или R^1 , R^2 , R^3 и R^4 выше выбраны следующим образом:

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_1 - C_6 -галогеналкила;

R^3 и R^2 взятые вместе представляют $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nO(CH_2)_p$, $(CH_2)_nNR^b(CH_2)_p$ или $(CH_2)_nS(=O)_m(CH_2)_p$; и

R^4 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, гетероарила, галогена и C_1 - C_6 -галогеналкила;

R^5 выбран из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

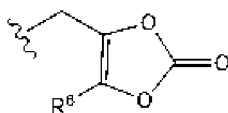
(c) арил,

(d) аралкил,

(e) $CH(R^7)OC(=O)R^8$,

(f) $CH(R^7)OC(=O)OR^8$ и

(g) (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильная группа, характеризующаяся следующей формулой:



где R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^7 представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо выбран из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) галоген,

(d) OR^b ,

(e) циано,

(f) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(g) C_1 - C_6 -галогеналкил;

каждый R^a независимо выбран из следующего:

(a) C_1 - C_6 -алкил,

(b) галоген и

(c) C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^b и R^c независимо выбраны из следующего:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 -алкил,

(c) арил,

(d) гетероарил,

(e) C_3 - C_6 -циклоалкил и

(f) C_1 - C_6 -галогеналкил; или

R^b и R^c , взятые вместе с N, к которому они оба прикреплены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S;

m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 1, 2 или 3 и

r составляет 1, 2 или 3.

Согласно определенным вариантам осуществления X^2 представляет собой $C-R^a$; каждый из X^1 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , и R^a выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, арила, OR^b , циано, гетероарила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_1 - C_6 -галогеналкила.

Согласно определенным вариантам осуществления X^2 и X^3 представляют собой $C-R^a$; каждый из X^1 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , где не более 2 из X^1 , X^4 и X^5 представляют собой N; и R^a выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, арила, OR^b , циано, гетероарила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_1 - C_6 -галогеналкила.

Согласно определенным вариантам осуществления X^2 представляет собой CH ; и X^3 представляет собой CH или C -галоген; каждый из X^1 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CR^a , где не более 2 из X^1 , X^4 и X^5 представляют собой N; и R^a выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, арила, OR^b , циано, гетероарила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_1 - C_6 -галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^2 представляет собой CH ; и X^3 представляет собой CH или C -галоген; каждый из X^1 , X^4 и X^5 независимо представляет собой N или CH , где не более 2 из X^1 , X^4 и X^5 представляют собой N.

Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой N или $C-R^a$; X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой $C-R^a$; и R^a выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, арила, OR^b , циано, гетероарила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_1 - C_6 -галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой N или CH ; X^2 представляет собой CH или C -галоген; и X^3 , X^4 и X^5 представляют собой CH .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой независимо $C-R^a$, или один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой $C-R^a$.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой независимо $C-R^a$. Согласно определенным вариантам осуществления каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой независимо CH .

Согласно определенным вариантам осуществления R^a представляет собой H или атом галогена.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-CH_2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления Y представляет собой связь или $-CH_2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, и R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$; R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой связь; и R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой связь или $-\text{CH}_2-$; и R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой связь; и R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{CH}_2-$; Y представляет собой связь; и R^3 и R^2 , взятые вместе, представляют $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой H; и R^4 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, гетероарила, галогена и C_1 - C_6 -галогеналкила.

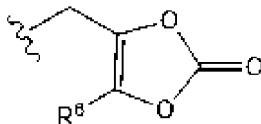
Согласно некоторым вариантам осуществления Ag представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из следующего:

- (a) галоген,
- (b) циано,
- (c) C_1 - C_6 -алкил,
- (d) SF_5 ,
- (e) C_1 - C_6 -галогеналкил,
- (f) OR^b , где R^b представляет собой C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -галогеналкил,
- (g) гетероцикл,
- (h) арил и
- (i) гетероарил.

Согласно определенным вариантам осуществления W выбран из следующего:

- (a) $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$,
 - (b) $\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$,
 - (c) $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^b$,
 - (d) $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^b$,
 - (e) $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^b$,
 - (f) 1H-тетразол,
 - (g) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)он,
 - (h) 1,2,4-тиадиазол-5(4H)он,
 - (i) 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-тион,
 - (j) 1,2,4-триазол-5(4H)-он,
 - (k) тетразол-5(4H)-он и
 - (l) $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^b$,
- R^5 выбран из следующего:

- (a) H,
- (b) C_1 - C_6 -алкил,
- (c) арил,
- (d) аралкил,
- (e) $\text{CH}(\text{R}^7)\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$,
- (f) $\text{CH}(\text{R}^7)\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ и
- (g) (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильная группа, характеризующаяся следующей формулой:



где R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил; и R^b выбран из следующего:

- (a) H,
- (b) C_1 - C_6 -алкил,
- (c) арил,
- (d) гетероарил,
- (e) C_3 - C_6 -циклоалкил и
- (f) C_1 - C_6 -галогеналкил.

Согласно определенным вариантам осуществления W представляет собой CO_2H или 1H-тетразол.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующего:

2-(3-(1-(4-цианобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]-пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]-пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]-пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметил)фенил)метил-*d*₂)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

rac-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
rac-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
rac-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*S*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
rac-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
(*R*)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]-гептан-2-карбоновая кислота;
3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропановая кислота;
3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)-пропановая кислота;
rac-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)-пропановая кислота;
N-(3-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;
N-(3-((3-(фенилсульфонил)уреидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;
N-(3-((1*H*-тетразол-5-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;
2-(4-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

(S)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

рац-6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

rac-6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(5-хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

рац-6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*R*)-6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(6-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

rac-6-(1-(4-цианобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(R)-6-(1-(4-цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(S)-6-(1-(4-цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

рац-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(R)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

(*S*)-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

2-(4-(1-(4-(дифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(4-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

2-(4-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота;

rac-6-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

rac-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота;

2-(3-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(5-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

2-(3-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота; и

2-(3-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота;

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение согласно формуле I, формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic или формуле Id или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описаны способы лечения рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединения или фармацевтической композиции согласно любому из предыдущих вариантов осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой соединение согласно формуле I, формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic или формуле Id. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение согласно формуле I, формуле Ia, формуле Ib, формуле Ic или формуле Id или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли или

пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующего: глиобластома, рак костей, рак головы и шеи, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка, рак кишечника, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, печеночноклеточная карцинома, почечноклеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительно включает в себя дополнительное средство, выбранное из антитела к PD-1 и антитела к PD-L1.

В некоторых случаях в пределах любого из предыдущих вариантов осуществления для соединений согласно формулам I, Ia и Ib Ag представляет собой замещенный фенил. Примеры заместителей для фенила включают в себя CN, галогенметил (такой как CF₃ и CHF₂) и SF₅. Согласно некоторым вариантам осуществления заместители для фенила представляют собой CN (циано), галоген, галогеналкил, фенил, пиридил, галогеналкокси, гетероцикл или SF₅.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a; и R^a выбран из H и галогена (такого как хлор и фтор). Таким образом, каждый R^a может являться одинаковым или отличным от других R^a. В одном случае каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой CH. В другом случае один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой -C(F)- или -C(Cl)-, а каждый из остальных представляет собой CH.

В некоторых случаях в пределах любого из предыдущих вариантов осуществления для соединений согласно формулам I, Ia и Ib R¹ и R² вместе представляет собой -CH₂-.

В некоторых случаях в пределах любого из предыдущих вариантов осуществления для соединений согласно формулам I, Ia и Ib R³ и R² вместе представляет собой -CH₂-.

В некоторых случаях в пределах любого из предыдущих вариантов осуществления для соединений согласно формулам I, Ia и Ib W представляет собой -CO₂H, -CONHSO₂-фенил, -NHCONHSO₂-фенил и тетразолил. В одном случае W представляет собой -CO₂H. В другом случае W представляет собой тетразолил.

Любой из признаков варианта осуществления применим ко всем вариантам осуществления, указанным в настоящем документе. Кроме того, любой из признаков варианта осуществления независимо комбинируется, частично или полностью, с другими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, любым способом, например один, два или три или более вариантов осуществления могут комбинироваться полностью или частично. Кроме того, можно сделать так, чтобы любой из признаков варианта осуществления являлся необязательным для других вариантов осуществления. Любой вариант осуществления способа может содержать другой вариант осуществления соединения, и любой вариант осуществления соединения может быть сконфигурирован для выполнения способа согласно другому варианту осуществления.

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в настоящей области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые есть ссылки в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки, если не указано иное. В том случае, если для данного термина существует множество определений, определения в этом разделе имеют преимущественную силу, если не указано иное.

Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя формы множественного числа, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, используют общепринятые способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, техники рекомбинантной ДНК и фармакологии. Использование "или" или "и" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая в себя", а также других форм, таких как "включают в себя", "включает в себя" и "включенный", не является ограничивающим. Используемые в настоящем описании, будь-то в переходной фразе или в отличительной части формулы изобретения, термины "содержит(ат)" и "содержащий" следует интерпретировать как имеющие открытое значение. Иными словами, термины должны интерпретироваться как синоним фраз "содержащий по меньшей мере" или "включая в себя по меньшей мере". При использовании в контексте способа термин "содержащий" означает, что способ включает в себя, по меньшей мере, перечисленные стадии, но может включать в себя дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает в себя, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но может также включать в себя дополнительные признаки или компоненты.

Термин "пациент" включает в себя млекопитающих, таких как мыши, крысы, коровы, овцы, свиньи, кролики, козы, лошади, обезьяны, собаки, кошки и люди. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент представляет собой человека.

Термин "галоген" относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

Термин "алкил" относится к насыщенному углеводородной цепи, которая может являться неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода. Например, C₁-C₆-алкил указывает, что группа может содержать в себе от 1 до 6 (включительно) атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C₁-C₆-алкил, который представляет собой насыщенный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенному моноциклической, бициклической, трициклической или другой полициклической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода в кольце. Мультициклический циклоалкил может являться конденсированной, мостиковой или спирокольцевой системами. Циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и норборнил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический C₃-C₈-циклоалкил.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода замещен галогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления более одного атома водорода (например, 2, 3, 4, 5 или 6) замещены галогеном. Согласно этим вариантам осуществления каждый атом водорода может быть замещен одним и тем же галогеном (например, фтором), или атомы водорода могут быть замещены комбинацией различных галогенов (например, фтором и хлором). "Галогеналкил" также включает в себя алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода замещены галогеном (иногда в настоящем документе он называется пергалогеналкил, например перфторалкил, такой как трифторметил).

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к группе согласно формуле -O- (алкил). Алкокси может представлять собой, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси или гексилокси. Аналогично, термин "тиоалкокси" относится к группе согласно формуле -S- (алкил). Термины "галогеналкокси" и "тиогалогеналкокси" относятся к -O-(галогеналкилу) и -S-(галогеналкилу) соответственно.

Термин "аралкил" относится к алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила замещен арильной группой. Один из атомов углерода алкильного фрагмента служит точкой прикрепления аралкильной группы к другому фрагменту. Неограничивающие примеры "аралкила" включают в себя бензильную, 2-фенилэтильную и 3-фенилпропильную группы.

Термин "алкенил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода и содержащей одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. Алкенильные группы могут включать в себя, например, винил, аллил, 1-бутенил и 2-гексенил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой C₂-C₆-алкенил.

Термин "алкинил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода и содержащей одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Алкинильные группы могут включать в себя, например, этинил, пропаргил, 1-бутинил и 2-гексинил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой C₂-C₆-алкинил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклический" за исключением случаев, где указано иное, представляет стабильную 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое (т.е. насыщенное или частично ненасыщенное) кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно вплоть до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены в виде N-оксида, сульфоксида или сульфона, и где атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероцикл может быть связан через атом углерода кольца или, если возможно, через атом азота кольца. Бициклические гетероциклические кольцевые системы могут являться конденсированными, мостиковыми или спиробициклическими гетероциклическими кольцевыми системами. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл является моноциклическим, содержащим от 4 до 7, предпочтительно от 4 до 6 атомов кольца, из которых 1 или 2 представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа является бициклической, и в этом случае второе кольцо может являться ароматическим или неароматическим кольцом, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно вплоть до трех, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или второе кольцо может представлять собой бензольное кольцо, или "циклоалкил", или "циклоалкенил", как определено в настоящем документе. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя без ограничения азетидин, хроман, дигидрофуран, дигидропиран, диоксан, диоксолан, гексагидроазепин, имидазолидин, имидазолин, индолин, изохроман, изоиндолин, изотиазолин, изотиазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, морфолин, оксазолин, оксазолидин, оксетан, пиперазин, пиперидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиримидин, пиран, пирозолидин, пирозолин, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиаморфолин, тетрагидротифен, тиазолин,

тиазолидин, тиоморфолин, тиепан, тиолан, сульфолан, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин, тетрагидротрипирин, тетрагидротриазин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, гексагидротриазин, тетрагидрооксазин, тетрагидропиримидин, пергидроазепин, пергидро-1,4-дiazепин, пергидро-1,4-оксазепин, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.2.0]гептан, 7-азабицикло[4.1.0]гептан, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, тропан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол и дигидробензотиазол и их N-оксиды или сульфоны или сульфоксиды.

Используемый в настоящем документе термин "арил" предназначен для обозначения любого стабильного моноциклического или бициклического углеродного кольца, содержащего вплоть до 6 членов в каждом кольце (т.е. от 6 до 10 атомов кольца), где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Например, C₆-C₁₀-арильная группа, такая как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил или 1Н-инденил. Если в описании специально не указано иное, подразумевается, что термин "арил" включает в себя арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN (циано), галогена, галогеналкила, -OR^x, -N(R^x)₂- или алкила; где каждый R^x независимо представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероцикл.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил", за исключением случаев, где указано иное, представляет стабильную 5-, 6- или 7-членную моноциклическую или стабильную 9- или 10-членную конденсированную бициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно вплоть до трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. В случае "гетероарила", который представляет собой бициклическую группу, второе кольцо не обязательно должно являться ароматическим и не должно содержать гетероатом. Соответственно, бициклический "гетероарил" включает в себя, например, стабильное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, состоящее из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно вплоть до трех, гетероатомов, как определено непосредственно выше, конденсированное с бензольным кольцом, или вторым моноциклическим "гетероарилом" или "гетероциклом", "циклоалкилом" или "циклоалкенилом", как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения бензимидазол, бензопиразол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиазол, бензотиофен, бензотриазол, бензоксазол, циннолин, фуран, фуразан, имидазол, индазол, индол, индолизин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, фталазин, птеридин, пурин, пиазин, пиазол, пиадазин, пиридин, пиримидин, пиррол, хинолин, хиноксалин, тетразол, тиадазол, тиазол, тиофен, триазин, триазол, бензимидазол, бензотиадазол, изоиндол, пирролопиримидин, имидазопиримидин, такие как имидазо[1,2-а]пиридин пиазопиримидин, пирролопиримидин и их N-оксиды. Если в описании специально не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает в себя гетероарильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN (циано), галогена, галогеналкила, -OR^x, -N(R^x)₂- или алкила; где каждый R^x независимо представляет собой H, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероцикл.

Термин "осуществление лечения", "лечить" или "лечение", как правило, относится к контролю, облегчению, уменьшению интенсивности, замедлению прогрессирования или устранению названного состояния после того, как состояние развилось. В дополнение к своему обычному значению, термин "предотвращение", "предотвратить" или "профилактика" также относится к задержке наступления или снижению риска развития названного состояния или процесса, который может привести к состоянию, или рецидиву симптомов состояния.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения положительных или требуемых клинических результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Эффективного количества, как правило, достаточно, чтобы смягчить, улучшить, стабилизировать, вызвать обратное развитие, замедлить или задержать прогрессирование болезненного состояния.

Используемые в настоящем документе сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, находятся в соответствии с их обычным использованием, принятыми сокращениями или Комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см., Biochem. 11:942-944 (1972)).

Формы и соли соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько асимметричных центров и, таким образом, встречаются в виде рацематов и рацемических смесей, энантимерно обогащенных смесей, отдельных энантимеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, либо по природе асимметрических центров, либо за счет ограниченного вращения, присутствуют в форме изомеров (например, энантиомеров, диастереомеров).

Также следует понимать, что когда два или более асимметричных центра присутствуют в соединениях согласно настоящему раскрытию, часто возможны несколько диастереомеров и энантиомеров

структур, представленных в качестве примера, и что чистые диастереомеры и чистые энантиомеры представляют предпочтительные варианты осуществления. Предполагается, что чистые стереоизомеры, чистые диастереомеры, чистые энантиомеры и их смеси входят в объем настоящего раскрытия. Когда соединения содержат стереохимию, соединения обозначаются как "(рацемический)" или "рац", если стереоизомеры не были разделены, и "(R) или (S)", если стереоизомеры были разделены. Согласно определенным вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат осевую хиральность, особенно в случае содержащих спироциклический[3.3]гептан соединений. Они также были обозначены как "(R) или (S)", когда имеется один стереоизомер, а не в соответствии с соглашением IUPAC "(aR) или (aS)", где "a" обозначает осевую хиральность.

Все изомеры, будь-то отдельные, чистые, частично чистые или находящиеся в рацемической смеси, соединений согласно настоящему раскрытию, включены в объем настоящего раскрытия. Очистку указанных изомеров и разделение указанных изомерных смесей можно выполнить с помощью стандартных техник, известных в настоящей области техники. Например, диастереомерные смеси можно разделить на отдельные изомеры хроматографическими способами или кристаллизацией, а рацематы можно разделить на соответствующие энантиомеры либо хроматографическими способами на хиральных фазах, либо путем разделения.

Соединения согласно настоящему раскрытию включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, E- и Z-изомеры, а также их смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в нескольких таутомерных формах. В таких случаях настоящее раскрытие явным образом включает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, даже если может быть представлена только одна таутомерная форма. Кроме того, если термин, используемый в настоящем раскрытии, охватывает группу, которая может таутомеризоваться, все таутомерные формы явным образом включены в него. Например, гидроксизамещенный гетероарил включает в себя 2-гидроксипиридин, а также 2-пиридон, 1-гидроксиизохинолин, а также 1-оксо-1,2-дигироизохинолин и т.п. Все такие изомерные формы таких соединений явным образом включены в настоящее раскрытие.

Соединения согласно настоящему раскрытию включают в себя сами соединения, а также их соли, сольват, сольват соли и пролекарства, если это применимо. Соли для целей настоящего раскрытия предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему раскрытию. Соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтического применения, можно использовать, например, для выделения или очистки соединений в соответствии с настоящим изобретением. Например, соль может образовываться между анионом и положительно заряженным заместителем (например, амино) в соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие анионы включают в себя хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат и ацетат. Аналогично, соль может также образовываться между катионом и отрицательно заряженным заместителем (например, карбоксилатом) в соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие катионы включают в себя ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Когда соединение согласно настоящему изобретению является основным, фармацевтически приемлемые соли включают в себя общепринятые нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, сульфоновая, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, нафталиндисульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, этандисульфоновая, камфорсульфоновая, глюконовая, миндальная, слизевая, пантотеновая, щавелевая, изэтионовая и т.п.

Когда соединение согласно настоящему раскрытию является кислотным, соли можно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая в себя неорганические и органические основания. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль лития, соль натрия, соль калия, соль магния, соль кальция, соль дициклогексиламина, соль N-метил-D-глюкамина, соль трис(гидроксиметил)метиламина, соль аргинина, соль лизина и т.п.

Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C.G. and Stahl, P.H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]; каждый из которых полностью

включен в настоящий документ посредством ссылки.

Сольваты в контексте настоящего раскрытия обозначаются как те формы соединений согласно настоящему раскрытию, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии посредством стехиометрической координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которой координация происходит с водой. Гидраты являются предпочтительными сольватами в контексте настоящего раскрытия. Образование сольватов более подробно описано в разделе "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry"; Reichardt, C. and Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978-3-527-32473-6], содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Специалист в настоящей области техники сможет установить сольваты согласно настоящему раскрытию.

Настоящее раскрытие также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений согласно настоящему раскрытию, независимо от того, радиоактивны они или нет. Под изотопным вариантом соединения в соответствии с настоящим раскрытием понимают соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении в соответствии с настоящим раскрытием замещен другим атомом с таким же атомным числом, но с другой атомной массой, чем атомная масса, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединение согласно настоящему раскрытию, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I . Конкретные изотопные варианты соединения согласно настоящему раскрытию, особенно те, в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть применимыми, например, для изучения механизма действия или распределения активного соединения в организме. Из-за сравнительно легкого получения и обнаружения особенно подходят для этой цели соединения, меченные изотопами ^3H , ^{14}C и/или ^{18}F . Кроме того, включение изотопов, например дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам как следствие большей метаболической стабильности соединения, например, продлению периода полураспада в организме или уменьшению требуемой активной дозы. Следовательно, такие модификации соединений согласно настоящему раскрытию могут в некоторых случаях также составлять предпочтительный вариант осуществления настоящего раскрытия. Согласно некоторым вариантам осуществления атомы водорода соединений, описанных в настоящем документе, могут быть замещены атомами дейтерия. Изотопные варианты соединений согласно настоящему раскрытию можно получить способами, известными специалистам в настоящей области техники, например способами, описанными ниже, и способами, описанными в рабочих примерах, с использованием соответствующих изотопных модификаций конкретных реагентов и/или исходных соединений в них.

Настоящее раскрытие включает в свой объем пролекарства соединений согласно формуле I и формулам Ia, Ib, Ic и Id. Пролекарства, как правило, являются предшественниками лекарственных средств, которые после введения субъекту превращаются в активный или более активный вид посредством какого-либо процесса, такого как превращение химическим гидролизом или метаболическим путем. Таким образом, в способах лечения согласно настоящему раскрытию термины "введение" или "осуществление введения" соединения должны охватывать лечение различных состояний конкретным раскрытым соединением или соединением, которое может не быть конкретно раскрыто, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения пациенту. общепринятые процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Amsterdam, NL), содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры пролекарств включают в себя C_1 - C_6 -алкиловые сложные эфиры группы карбоновой кислоты, которые при введении субъекту способны давать активные соединения.

Фармацевтические композиции.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая композиция" включает в себя продукт, содержащий активный(е) ингредиент(ы) и инертный(е) ингредиент(ы), который(е) составляет(ют) носитель, а также любой продукт, который получается, прямо или косвенно, за счет комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или за счет диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или за счет других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию охватывают любую композицию, полученную смешиванием соединения согласно настоящему раскрытию, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или сольвата соли, и фармацевтически приемлемого носителя.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или адъюванту, который можно вводить пациенту, вместе с соединением согласно настоящему раскрытию, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, солью сольвата или пролекарством, и который не нарушает их фармакологическую активность и является нетоксическим при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящей заявке вводят в дозе, составляющей приблизительно 1-1000 мг, приблизительно 2-900 мг, приблизительно 3-800 мг, приблизительно 4-700 мг, приблизительно 5-600 мг, приблизительно 10-500 мг, приблизительно 50-400 мг,

приблизительно 100-300 мг, приблизительно 150-250 мг или любое значение между указанными значениями. Согласно некоторым вариантам осуществления общую суточную дозировку можно разделить и вводить порциями в течение дня, например один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления общую дозировку можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции для инъекции согласно настоящему раскрытию содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для разведения с получением стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или несущих сред включают в себя воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов для нанесения покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин. При желании и для более эффективного распределения соединения можно включить в системы медленного высвобождения или адресной доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, которые представляют собой инъекционные составы, можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых фармацевтических композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены твердые лекарственные формы настоящих фармацевтических композиций для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные лекарственные формы включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или следующим: а) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнители, такие как глицерин, d) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющие растворение средства, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

Твердые фармацевтические композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Можно получить твердые лекарственные формы настоящих фармацевтических композиций таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, а также могут представлять собой составы, в которых они высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры заливочных фармацевтических композиций, которые можно использовать, включают в себя полимерные вещества и воски.

Активные соединения также могут находиться в микрокапсулированной форме, в соответствующем случае с одним или несколькими вышеупомянутыми вспомогательными веществами.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены жидкие лекарственные формы настоящих фармацевтических композиций для перорального введения. Согласно некоторым вариантам

осуществления жидкие лекарственные формы включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в настоящей области техники, 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, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей зерновых, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные фармацевтические композиции также могут включать в себя такие вспомогательные вещества, как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Суспензии настоящих соединений помимо активных соединений могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или полости влагалища и выделяют активное соединение.

Лекарственные формы для местного введения соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему раскрытию включают в себя порошки, пластыри, спреи, мази и ингаляторы. Активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Применения.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата соли или пролекарства. Согласно некоторым вариантам осуществления формы рака включают в себя без ограничения следующее: глиобластома, рак костей, рак головы и шеи, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка, рак кишечника, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, печеночноклеточная карцинома, почечноклеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой глиобластому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой меланому, базальноклеточную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак головы и шеи, рак ротовой полости или рак пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак костей. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак желудка, рак кишечника, рак толстой кишки или рак мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой печеночноклеточную карциному или почечноклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак легких. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак яичника или рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение согласно формуле I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение согласно формулам Ia, Ib, Ic, Id, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы профилактики возникновения и/или рецидива рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата соли или пролекарства.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы лечения рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение согласно формуле I, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата соли или пролекарства. Согласно некоторым вариантам осуществления формы рака включают в себя без ограничения следующее: глиобластома, рак костей, рак головы и шеи, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, рак ротовой полости, рак пищевода, рак желудка,

поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак легких. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак яичника или рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение согласно формуле I для получения лекарственного средства для применения в профилактике возникновения и/или рецидива рака.

Введение.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить, например, перорально, парентерально (например, подкожно, внутрикожно, внутривенно, внутримышечно, внутрисуставно, внутриартериально, внутрисиновиально, интратерально, интратекально, в очаг поражения и с помощью техник внутричерепной инъекции или инфузии), с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально, посредством имплантированного резервуара, путем инъекции, подкожно, внутривенно, трансмукозально или в офтальмологическом препарате, с дозировкой в диапазоне, составляющем от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг/кг, или составляющей любое значение в пределах этого диапазона (например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг или любое значение между ними) каждые 4-120 ч (или любое значение между ними). Взаимосвязь дозровок для животных и людей (в расчете на миллиграммы на квадратный метр поверхности тела) описана Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219-244 (1966) и понятна специалистам в настоящей области техники. Специалист в настоящей области техники может приблизительно определить площадь поверхности тела по росту и массе тела пациента. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). Согласно определенным вариантам осуществления композиции вводят с помощью перорального введения или инъекции. Способы, описанные в настоящем документе, включают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения требуемого или заявленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию будут вводить от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно использовать в качестве длительной или краткосрочной терапии.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозировки и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая в себя активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояние или симптомы, склонность пациента к заболеванию и мнение лечащего врача.

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственные формы включают в себя от приблизительно 0,001 до приблизительно 2000 мг или любое значение между ними (включая в себя от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,05 до приблизительно 50 мг и от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг или любое другое значение между ними) соединения согласно формуле I (и/или соединения согласно любой из других формул, описанных в настоящем документе) или их соли (например, фармацевтически приемлемой соли), как определено где-либо в настоящем документе. Лекарственные формы могут дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемый носитель и/или дополнительное терапевтическое средство.

Подходящие уровни дозировки можно определить любым подходящим способом, известным специалисту в области лечения рака. Предпочтительно активное вещество вводят с частотой от 1 до 4 раз в день для местного применения или реже, если используют систему доставки лекарственного средства.

Тем не менее, фактические уровни дозировки и время введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему раскрытию могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента. Следовательно, при необходимости может потребоваться отклонение от заявленных количеств, в частности, в зависимости от возраста, пола, массы тела, диеты и общего состояния здоровья пациента, пути введения, индивидуальной реакции на активный ингредиент, природы препарата, а также времени или интервала, в течение которого осуществляют введение. Таким образом, в некоторых случаях удовлетворительным может быть использование меньшего количества, чем вышеупомянутое минимальное количество, тогда как в других случаях указанный верхний предел должен быть превышен. В случае введения больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько отдельных доз, распределенных в течение дня.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему раскрытию мож-

но вводить совместно с одним или несколькими дополнительными средствами, используемыми для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительные средства включают в себя без ограничения следующее: алкилирующие средства, такие как циклофосфамид, хлорамбуцил, меклоретамин, ифосфамид или мелфалан; антиметаболиты, такие как метотрексат, цитарабин, гемцитабин, флударабин, 6-меркаптопурин, азатиопрен или 5-фторурацил; антимитотические средства, такие как винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, паклитаксел или доцетаксел; производные платины, такие как цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин; гормонотерапевтические средства, такие как тамоксифен; ингибиторы ароматазы, такие как бикалутамид, анастрозол, эксеместан или летрозол; ингибиторы передачи сигналов, такие как иматиниб (ингибитор тирозинкиназы; Gleevec), гефитиниб (ингибитор EGFR; Iressa) или эрлотиниб (ингибитор рецепторной тирозинкиназы, который действует на EGFR; Tarceva); моноклональные антитела, такие как трастузумаб, пертузумаб, инотузумаб или их озогамидины, а также другие конъюгаты антитела с лекарственным средством, такие как адотрастузумаб эмтанзин; антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб, сорафениб (тирозинпротеинкиназа), пазопаниб или сунитиниб (ингибитор рецепторной тирозинкиназы); тивозаниб, акситиниб и седираниб; -тиниб (ингибиторы тирозинкиназы), такие как лапатиниб; модификаторы биологического ответа, такие как интерферон- α ; ингибиторы топоизомеразы, такие как камптотецины (включая в себя иринотекан и топотекан), амсакрин, этопозид, этопозид фосфат или тенипозид; антрациклины, такие как доксорубин, даунорубин, эпирубицин, идарубин, сабрубицин, акларубин, карубин и валрубицин; другие цитотоксические средства, такие как актиномицин, блеомицин, пликамицин или митомицин; ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, темсиrolimus и эверолимус; и терапия антителами, такая как терапия антителами к CTLA4, терапия антителами к PDL1 и терапия антителами к PD1.

Термины "антитело к CTLA4" и "анти-CTLA4" относятся к антителу или антителам, направленным на антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4). Типичные антитела включают в себя без ограничения антитела, которые являются антагонистами CTLA4, или антитела к CTLA4, представленные в патентах США №№ 8685394 и 8709417. Некоторые варианты осуществления антитела включают в себя ипилимумаб (YERVOY®, Bristol-Myers Squibb) и CP-675206 (тремелиумаб, Pfizer). Согласно конкретному варианту осуществления антитело представляет собой ипилимумаб.

"Антитело к PDL1" или "анти-PDL1" относится к антителу, направленному против лиганда 1 запрограммированной смерти клеток (PDL1). Типичные антитела включают в себя без ограничения антитела, представленные в патентах США №№ 8217149, 8383796, 8552154 и 8617546. Некоторые варианты осуществления антитела включают в себя авелумаб (Merck KGaA/Pfizer), дурвалумаб (AstraZeneca) и атезолизумаб (TECENTRIQ®, Roche). Согласно конкретному варианту осуществления антитело представляет собой атезолизумаб.

Термины "антитело к PD1" и "анти-PD1" относятся к антителу, направленному против белка 1 запрограммированной смерти клеток (PD1). Типичные антитела включают в себя без ограничения антитела, представленные в патентах США №№ 7029674, 7488802, 7521501, 8008449, 8354509, 8617546 и 8709417. Конкретные варианты осуществления антитела включают в себя BGB-A317, ниволумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), лабролизумаб (Merck) и пембролизумаб (KEYTRUDA®, Merck).

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело, например антитело к CTLA4, антитело к PDL1 или антитело к PD1, перед введением смешивают с нетоксичным, фармацевтически приемлемым веществом-носителем (например, физиологическим раствором или физиологическим раствором с фосфатным буфером) и его можно вводить с использованием любой подходящей с медицинской точки зрения процедуры, например, включая в себя без ограничения внутривенное или внутриартериальное введение и инъекцию в спинномозговую жидкость. В определенных случаях интраперитонеальное, внутрикожное, внутримышечное, интратекальное или прямое введение в опухоль или в артерию, снабжающую опухоль, может являться благоприятным.

Используемые в настоящем документе термины "антитело" и "антитела" включают все типы иммуноглобулинов, включая в себя IgG, IgM, IgA, IgD и IgE или их фрагменты, которые могут подходить для медицинских применений, раскрытых в настоящем документе. Антитела могут являться моноклональными или поликлональными и могут происходить из любых видов, включая в себя, например, мышь, крысу, кролика, лошадь или человека. Фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с белком или эпитопом, например, CTLA4, PDL1 или PD1, связанным антителом, используемым в настоящем раскрытии, включены в объем термина "антитело". Такие фрагменты можно получить с помощью известных техник. Антитела могут являться химерными или гуманизированными, особенно когда их используют в терапевтических целях. Антитело можно получить или приготовить с использованием способов, известных в настоящей области техники.

Согласно некоторым вариантам осуществления другие иммунотерапевтические мишени, такие как ингибиторы IDO, например эпакдостат, можно также использовать в комбинации с соединениями согласно настоящему раскрытию.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительные средства можно вводить отдельно от соединений согласно настоящему раскрытию как часть режима многократных доз (например, после-

довательно или по разным перекрывающимся схемам с введением одного или нескольких соединений согласно формуле I). Согласно другим вариантам осуществления эти средства могут являться частью одной лекарственной формы, будучи смешанными вместе с соединениями согласно настоящему раскрытию в одной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления эти средства можно вводить в виде отдельной дозы, которую вводят приблизительно в то же время, что и одно или несколько соединений согласно формуле I (например, одновременно с введением одного или нескольких соединений согласно формуле I) (и/или соединения согласно любой из других формул, включая в себя любые подроды или их конкретные соединения)). Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из терапевтических средств в комбинированной терапии вводят с использованием той же схемы введения доз (той же дозы, частоты и продолжительности лечения), которую, как правило, используют, когда средство используют в качестве монотерапии для лечения той же формы рака. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получает меньшее общее количество по меньшей мере одного из терапевтических средств в комбинированной терапии, чем когда средство используют в качестве монотерапии, например меньшие дозы, менее частые дозы и/или более короткая продолжительность лечения.

Когда композиции согласно настоящему раскрытию включают в себя комбинацию соединения согласно формулам, описанным в настоящем документе, и одного или нескольких дополнительных средств, как соединение, так и дополнительное средство могут присутствовать на уровнях дозировки, составляющих от приблизительно 1 до 100% и более предпочтительно от приблизительно 5 до 95% дозировки, обычно вводимой в режиме монотерапии.

Биологическая функция.

Применимость настоящего раскрытия можно продемонстрировать одним или несколькими следующими способами или другими способами, известными в настоящей области техники.

Анализ *in vitro*.

Соединения согласно настоящему раскрытию испытывали в функциональном анализе потока кальция с использованием стабильно трансфицированных клеток HEK293. Клетки, трансфицированные EP1, EP2, EP3 и EP4, приобретали у Eurofins Discovery Services (Сент-Чарльз, Миссури). Каждый подтип рецептора содержит дополнительный универсальный белок G, добавляемый для того, чтобы соединиться с сигнальным путем кальция. Используемая исходная клеточная линия также экспрессирует новый вариант клитина, активируемого кальцием фотопротеина, для обеспечения чувствительного люминесцентного обнаружения.

Клетки высевали с плотностью 50000 клеток на лунку в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном. Помещенные на планшет клетки оставляли при комнатной температуре на 30 мин перед переносом в увлажненный инкубатор с 5% CO₂ при 37°C в течение 18-24 ч. Буфер для анализа (HBSS с 20 mM HEPES) и загрузочный буфер (буфер для анализа вместе с 10 мкМ коэлектратора) получали в день анализа. Анализы выполняли путем аспирации среды из планшета для анализа и промывания один раз буфером для анализа, затем заменяли загрузочным буфером и клетки инкубировали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Соединения получали в буфере для анализа в 3-кратной конечной концентрации в планшетах, в которых связывание отсутствовало. Соединения добавляли к планшетам с клетками и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Лиганд рецептора простаноида PGE2 получали при 4-кратном разбавлении до конечной концентрации, составляющей 10 nM. Планшеты исследовали на Flexstation™ с использованием протокола люминесценции с 100 мс интеграцией в течение 60 с всего с добавлением лиганда через 15 с. Данные получали из относительных световых единиц, измеренных с помощью площади под кривой.

Таблица 1

Пример	MS (ESI ⁺)	MS (ESI ⁻)	IC ₅₀ (нМ), анализ Ca ²⁺ - потока EP ₄
1	400	398	13
2	443	441	1,5
3	444	442	160
5	444	442	930
6	444	442	19
7	445	443	2,0
8, первый элюирующий	457	455	520
8, второй элюирующий	457	455	0,19
9	458	456	6,0
10, первый элюирующий	458	456	20
10, второй элюирующий	458	456	0,13
11	458	456	24
12	458	456	2,7
13	458	456	32
14	459	457	9,0
15	459	457	400
16	582	580	140
17	597	595	130
18	467	465	1,5
19	457	455	9,1
20, первый элюирующий	475	473	24
20, второй элюирующий	475	473	0,31
21	475	473	0,31

23	475	473	0,3
24	414	412	10
25	439	437	0,4
26	439	437	3,8
27	461	459	0,5
28	475	473	0,6
29	515	513	1,2
30	515	513	0,2
31	457	455	0,03
32	443	441	0,1
33	461	459	0,1
34	451	449	0,22
35	469	467	0,28
36	452	450	0,32
37	460	458	75
38	519	517	-
39	470	468	-
40	478	476	-

Модель опухоли in vivo.

Самкам мышей Balb/C имплантировали 1×10^6 клеток рака толстой кишки CT26 (ATCC® CRL-2638™) в дозе 2×10^6 клеток/мл раствора ++PBS. Клетки вводили подкожно в левую заднюю боковую область. Опухоли измеряли с помощью штангенциркуля, а объемы опухолей рассчитывали по формуле: объем опухоли = (длина $\times$ ширина²)/2. Когда объемы опухоли составляли $\sim 150 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в группы (по 10 животных в группе) и лечили либо носителем (0,5% Methocel перорально, дважды в день в течение 11 дней), либо исследуемым соединением (30 мг/кг перорально, дважды в день в течение 11 дней). Объемы опухолей определяли 3 раза в неделю до окончания исследования. Результаты для соединения А представлены на фиг. 1А и 1В.

Получение соединений.

Исходные материалы, используемые для синтеза, либо синтезируют, либо получают из коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Enamine, PharmaBlock, VWR Scientific и т.п. Хроматографические колонки с обращенной фазой и нормальной фазой приобретали у Teledyne ISCO, Inc. (NE). Анализ ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием спектрометра Bruker Fourier 300 МГц с подходящим дейтерированным растворителем. Спектры ЖХ/МС получали на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2020 Series с использованием электро-распылительной ионизации (ESI) и колонки Luna C18 5 мкМ, 2,0 $\times$ 50 мм, путем элюирования с помощью смеси от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,7 мл/мин в течение 3,5 мин. Общие способы получения соединений можно модифицировать путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, обнаруженных в структурах, как предусмотрено в настоящем документе.

Сокращения

Водн.	водный
BrettPhos	2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил
CDI	карбонилдиимидазол
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодимид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
е.е.	энантиомерный избыток
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
экв.	Эквивалент(ы)
EtOAc	этилацетат
ч	час(ы)
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат
Hex	гексаны
ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (Shimazu, модель № LCMS-2020)
М	молярный
MeCN	ацетонитрил
Me-THF	2-метилтетрагидрофуран
мин	минута(ы)
н.	нормальный
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
O/N	в течение ночи
++PBS	физиологический раствор с фосфатным буфером с добавлением кальция (II) и магния (II)
PMHS	полиметилгидросилоксан
RBF	круглодонная колба
к.т.	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
T3P	пропилфосфоновый ангидрид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMSI	триметилсилилийодид
об.	объем
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три- <i>изо</i> -пропилбифенил

Общая схема синтеза

Соединения согласно формуле I согласно настоящему раскрытию можно получить, например, из амина (1) или его соответствующей аммониевой соли и карбоновой кислоты (2) в присутствии подходящего реагента для реакции сочетания, такого как HATU, CDI или т.п. и подходящего основания, такого как триэтиламин, этилдиизопропиламин или т.п. Альтернативно, кислоту можно предварительно активировать путем ее превращения в соответствующий хлорангидрид с использованием такого средства, как тионилхлорид, оксалилхлорид или т.п. Полученный амид 3 превращают в целевое соединение I с использованием методик синтеза, подходящих для идентичности функциональной группы "G" в 3 и требуемой

идентичности функциональной группы "W" в I. Примеры таких превращений включают в себя без ограничения следующее:

(а) сложноэфирный гидролиз (т.е. "G"= CO_2R , где R может представлять собой метил, этил, бензил, трет-бутил или т.п.; и "W"= CO_2H) с использованием хорошо известных условий, таких как опосредованный кислотой (т.е. HCl , TFA , H_2SO_4 или т.п.) гидролиз, опосредованный основанием (т.е. NaOH , LiOH , Bu_4NOH или т.п.) гидролиз, опосредованный нуклеофилом (т.е. LiI , TMSI , Me_3SnOH или т.п.) гидролиз, опосредованный ферментом (эстеразой печени свиньи, липазой *Candida antarctica*, липазой *Candida rugosa* или т.п.) гидролиз, опосредованный металлом (Pd/C и H_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и PMHS или т.п.) гидрогенолиз и другие.

Альтернативно, вышеупомянутую сложноэфирную группу можно сначала дериватизировать (т.е. моно- или бис-алкилирование или арилирование на α -атоме углерода посредством соответствующего енолата, если это является доступным, или т.п.) перед гидролизом.

(b) реакция нитрила (т.е. "G"= CN)-

(i) с образованием тетразола (т.е. "W"=) путем нагревания 3 с подходящим источником азиды (т.е. NaN_3 , Bu_3SnN_3 , Bu_4NN_3 или т.п.), чаще всего в присутствии подходящего ускорителя реакции (т.е. ZnBr_2 , $\text{Bu}_2\text{Sn=O}$, NH_4Cl или т.п.);

(ii) с образованием оксадиазала (т.е. "W"=) путем нагревания 3 с гидроксиламином и затем обработки полученного N-гидроксиамидина с помощью CDI или т.п.; и

(iii) с образованием карбоновой кислоты (т.е. "W"= CO_2H) путем нагревания 3 с водным KOH и этиленгликолем или т.п.;

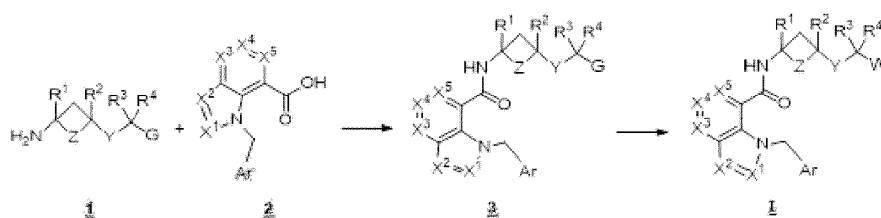
(с) обработка карбоновой кислоты (т.е. "G"= CO_2H)-

(i) с использованием реакции гомологизации Арндта-Эйстерта или т.п. в случаях, где Y представляет собой связь, с получением соответствующего соединения, где Y представляет собой CH_2 ;

(ii) в ацилсульфонамид путем сочетания 3 с сульфонамидом в присутствии средства для реакции сочетания, такого как DCC или т.п.;

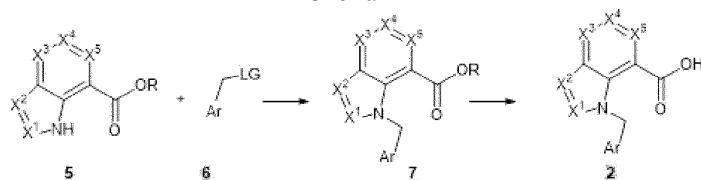
(iii) в гидроксамовую кислоту путем сочетания 3 с гидроксиламином в присутствии средства для реакции сочетания, такого как T_3P или т.п.

Схема 1



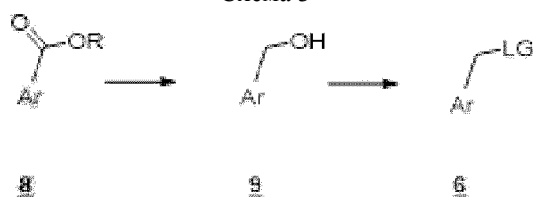
Карбоновую кислоту 2, используемую для сочетания, описанного на схеме 1, можно получить из сложного эфира 5 посредством его первоначального N-алкилирования с помощью $\text{Ar-CH}_2\text{-LG}$ (т.е. 6), где LG представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, мезилат, тозилат или т.п., в присутствии подходящего основания (т.е. NaNH , Cs_2CO_3 , KO^tBu или т.п.). Последующий гидролиз сложного эфира 7 с использованием процедур, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя те, которые описаны выше, дает в результате карбоновую кислоту 2.

Схема 2



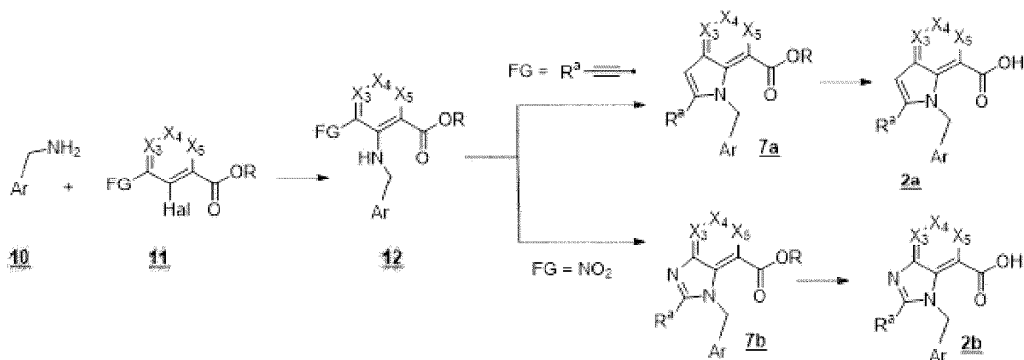
Соединение 6 является коммерчески доступным, или его можно легко получить из сложного эфира 8, например, путем первоначального восстановления 8 с использованием таких реагентов, как DIBAL-H , LiBH_4 , LiAlH_4 или т.п. (схема 3), до соответствующего спирта 9. Обработка спирта 9 с помощью мезилхлорида, тозилангидрида, PBr_3 или т.п. в присутствии подходящего основания, такого как NEt_3 , пиридин, DABCO или т.п., дает в результате соответствующее соединение 6. Более того, восстановление 8 с использованием дейтерированных восстановителей, таких как LiAlD_4 , обеспечивает доступ к аналогам, содержащим стабильные изотопы дейтерия на бензильном углероде 9.

Схема 3

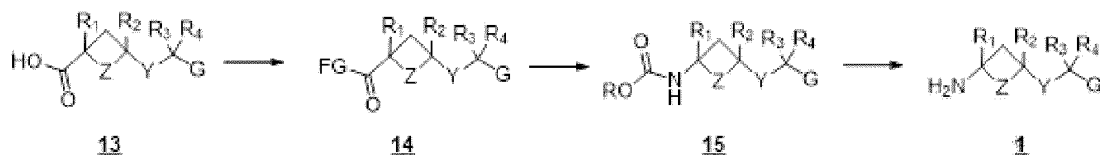


Альтернативно, доступ к сложноэфирному промежуточному соединению 7 можно получить посредством первоначального арилирования амина 10 с сложным эфиром 11 с получением сложного эфира анилина 12 с последующей подходящей последовательностью аннелирования (схема 4). Арилирование 10 можно осуществить посредством прямого смещения $S_N\text{Ar}$ соответствующим образом функционализированного арилфторида (т.е. 11, где $\text{Hal}=\text{F}$) или посредством катализированного металлом сочетания соответствующим образом функционализированного арилйодида (т.е. 11, где $\text{Hal}=\text{I}$). Последовательность аннелирования может повлечь за собой катализируемую металлом гетероциклизацию азота анилина на сложном эфире 12 на боковом алкине (т.е. 12, где $\text{FG}=\text{алкин}$) для доставки конденсированного биарилового сложного эфира 7a, или стимулируемую кислотой конденсацию промежуточного соединения - сложного эфира 12 с муравьиной кислотой или т.п., в присутствии металла-восстановителя (т.е. 12, где $\text{FG}=\text{NO}_2$) для доставки конденсированного биарилового сложного эфира 7b.

Схема 4

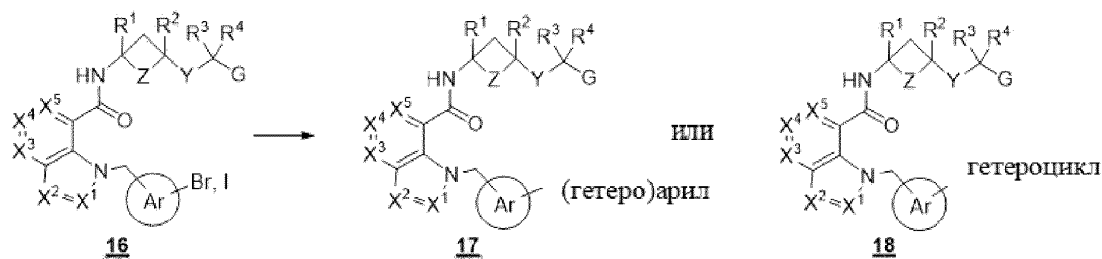


Амин 1, используемый для сочетания, описанного на схеме 1, можно получить из карбоновой кислоты 13 (схема 5) посредством перегруппировки Курциуса (т.е. путем ацилазида: 14, где $\text{FG}=\text{N}_3$), перегруппировки Гофмана (т.е. путем первичного амида: 14, где $\text{FG}=\text{NH}_2$), перегруппировки Лоссена (т.е. путем гидроксамовой кислоты: 14, где $\text{FG}=\text{NHOH}$) или т.п.. Получение предшественников для реакций перегруппировки (т.е. 14), а также реагенты и условия для реакций перегруппировки хорошо известны специалистам в настоящей области техники и описаны в стандартных учебниках, таких как March's Advanced Organic Chemistry, 7-е изд., John Wiley & Sons, 2013. Полученный продукт, карбамат 15, можно напрямую подвергнуть снятию защитной группы для получения требуемого амина 1 с использованием условий, известных специалистам в настоящей области техники (т.е. путем обработки с помощью HCl , TFA или т.п., когда R представляет собой трет-бутил; или путем гидрирования в присутствии катализаторов, таких как Pd/C , Pt/C или т.п., когда R представляет собой бензил). Альтернативно, удаление защитной группы карбамата можно отложить до тех пор, пока не будут завершены все требуемые химические манипуляции с функциональной(ыми) группой(ами), удаленной(ыми) от атома азота.



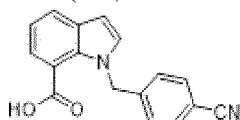
В случаях, где Ar амида 16 (схема 6) замещен галогеном, таким как Br или I , может рассматриваться желательным осуществить его преобразование, например, в (гетеро)ариламид 17 или гетероциклический амид 18. Такое превращение функциональной группы можно легко осуществить с использованием катализируемых металлом реакций, известных специалистам в настоящей области техники. Примеры таких превращений могут включать в себя без ограничения следующее: (а) реакция Сузуки с использованием (гетеро)арилбороновой кислоты или (гетеро)арилборонатного сложного эфира в качестве партнера по сочетанию, палладоцикла XPhos , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или любых других подходящих палладиевых лигандных комплексов в качестве катализатора, и водного фосфата калия, карбоната натрия или т.п. в качестве основания; (б) реакция Бухвальда-Хартвига с использованием первичного или вторичного амина в качестве партнера по сочетанию, палладоцикла RuPhos , палладоцикла BrettPhos или любых других подходящих палладиевых лигандных комплексов в качестве катализатора, и трет-пентоксида натрия, трет-бутоксид калия или т.п. в качестве основания.

Схема 6



Получение промежуточных соединений

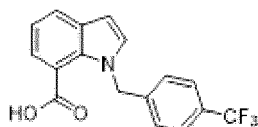
Промежуточное соединение - кислота 1. 1-(4-Цианобензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



К раствору метил-1Н-индол-7-карбоксилата (1 экв.) в DMF (0,29M), охлажденному до 0°C, добавляли трет-бутоксид калия (1,2 экв.) так, чтобы температура реакции не превышала 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор снова охлаждали до 0°C и 4-(бромметил)бензонитрил (1,2 экв.) в DMF (0,69M) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч и затем гасили с помощью добавления ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой, 10% водн. NaHCO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде желтого густого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование, от 9:1 гексан/EtOAc до EtOAc) с получением продукта в виде бесцветного масла, которое затвердевало при оттаивании (75% - выход).

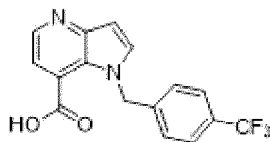
1-(4-Цианобензил)-1Н-индол-7-карбоновую кислоту (1 экв.) растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,1M) THF и метанола. Добавляли LiOH (5 экв., 2н. водн. раствор) и раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью HCl (5 экв., 1н. водн. раствор). Суспензию экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде желтого густого масла, которое затвердевало при оттаивании. Растирание в толуоле давало продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (67% - выход).

Промежуточное соединение - кислота 2. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



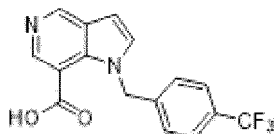
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 3. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

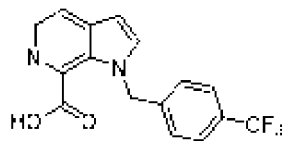
Промежуточное соединение - кислота 4. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-

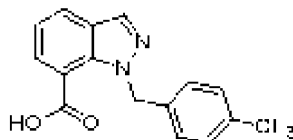
4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 5. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксилат (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

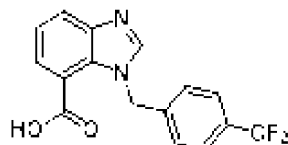
Промежуточное соединение - кислота 6. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоновая кислота



Суспензию метил-1Н-индазол-7-карбоксилата (1 экв.) и карбоната цезия (3 экв.) в DMF (0,74M) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (1,2 экв., 0,89M в DMF). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 16 ч и затем гасили с помощью ледяной воды и экстрагировали с помощью TBME. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде золотисто-желтого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) с получением продукта в виде бесцветного масла (76% - выход).

Продукт из предыдущей стадии (1 экв.) растворяли в 3:2 (об./об.) растворе (0,11M) THF и метанола и добавляли LiOH (3 экв., 2н. водн. раствор). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и нейтрализовали с помощью HCl (3 экв., 1н. водн. раствор). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде густого масла. Перекристаллизация из TBME и гексанов давала продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (60% - выход).

Промежуточное соединение - кислота 7. 1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



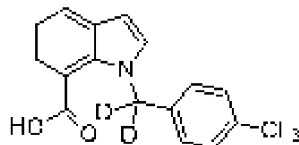
Метил-2-фтор-3-нитробензоат (1 экв.), (4-(трифторметил)фенил)метанамин (1,5 экв.) и карбонат калия (2 экв.) объединяли в DMF (0,24M) и суспензию нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно 10% водн. NH₄Cl, водой и рассолом. Органический слой затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде желтого полутвердого вещества. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) давала метил-3-нитро-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензоат в виде золотисто-желтого масла (56% - выход).

Метил-3-нитро-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензоат (1 экв.), железный порошок (10 экв.) и хлорид аммония (10 экв.) растворяли в 1:1 (об./об.) растворе (0,05M) 2-пропанола и муравьиной кислоты. Сосуд плотно закрывали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 2-пропанола и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали in vacuo и полученный остаток растворяли в DCM. Раствор затем промывали последовательно 1н. водн. NaOH, водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде оранжевого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала метил-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат в виде оранжевого масла (31% - выход).

Метил-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (1 экв.) растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,04M) THF и метанола и добавляли LiOH (3 экв., 2н. водн. раствор). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нейтрализовали с помощью HCl (3 экв., 1н. водн. раствор). Летучие вещества удаляли in vacuo и твердый остаток растирали в воде с получением 1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоновой кислоты в виде белого, кристаллического

твёрдого вещества (58% - выход).

Промежуточное соединение - кислота 8. 1-((4-(Трифторметил)фенил)-метил-d₂)-1H-индол-7-карбоновая кислота



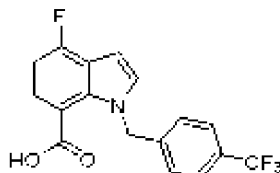
Метил-4-(трифторметил)бензоат (1 экв.) растворяли в THF (0,3M) и охлаждали до 0°C. Добавляли литийалюминийдейтерид (1 экв.) и полученную суспензию нагревали медленно до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью 1н. водн. HCl и затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты затем промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде бесцветного масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от Hex:EtOAc до Hex:EtOAc) давала (4-(трифторметил)фенил)метан-d₂-ол в виде бесцветного масла (61% - выход).

(4-(Трифторметил)фенил)метан-d₂-ол (1 экв.) и триэтиламин (1,5 экв.) объединяли в DCM (0,39M), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой, 1н. водн. NaOH, 1н. водн. HCl, водой и в конце концов рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало требуемый сырой ((4-(трифторметил)фенил)метил-d₂)метансульфонат в виде бесцветного масла (>99% - выход).

Метил-1H-индол-7-карбоксилат (1 экв.) растворяли в DMF (0,32M) и охлаждали до 0°C. трет-Бутоксид калия (1,2 экв.) добавляли в течение 20 мин так, чтобы внутренняя температура реакции не превышала 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин, при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали обратно до 0°C. ((4-(Трифторметил)фенил)метил-d₂)метансульфонат (1,2 экв.) из предыдущей стадии добавляли по каплям в виде раствора DMF (0,2M). Полученную реакционную смесь нагревали медленно до комнатной температуры в течение 16 ч и затем гасили с помощью оксида дейтерия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой, 10% водн. NaHCO₃ и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде густого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала метил-1-((4-(трифторметил)фенил)метил-d₂)-1H-индол-7-карбоксилат в виде бесцветного масла (59% - выход).

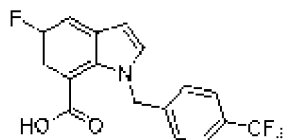
Метил-1-((4-(трифторметил)фенил)метил-d₂)-1H-индол-7-карбоксилат (1 экв.) растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,1M) THF и метанола и добавляли LiOH (3 экв., 2н. водн. раствор). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью HCl (3 экв., 1н. водн. раствор). Полученную суспензию фильтровали и твердый осадок промывали холодным 1:1 (об./об.) раствором метанола и воды. Продукт 1-((4-(трифторметил)фенил)метил-d₂)-1H-индол-7-карбоновую кислоту сушили in vacuo в течение 16 ч с получением кристаллического твёрдого вещества (61% - выход).

Промежуточное соединение - кислота 9. 4-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1H-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

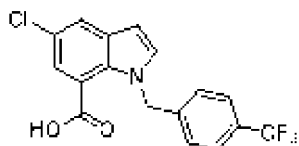
Промежуточное соединение - кислота 10. 5-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-5-фтор-1H-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1H-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-

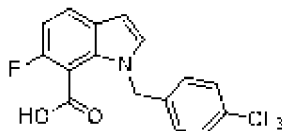
(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 11. 5-Хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



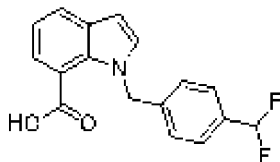
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-5-хлор-1Н-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 12. 6-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



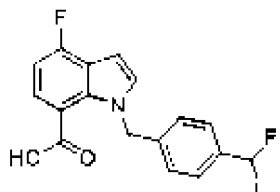
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-6-фтор-1Н-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 13. 1-(4-(Дифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



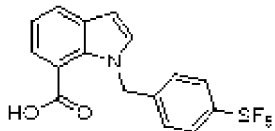
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием 1-(хлорметил)-4-(дифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 14. 1-(4-(Дифторметил)бензил)-4-фтор-1Н-индол-7-карбоновая кислота



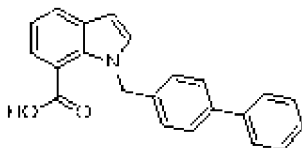
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-4-фтор-1Н-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1Н-индол-7-карбоксилата; и 1-(хлорметил)-4-(дифторметил)бензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 15. 1-(4-(Пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



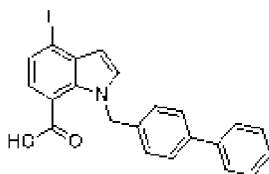
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием 4-(пентафтортио)бензилбромида (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 16. 1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота



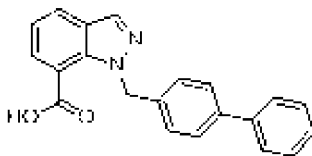
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием 4-(бромметил)-1,1'-бифенила (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 17. 1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1Н-индол-7-карбоновая кислота



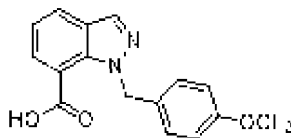
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1H-индол-7-карбоксилата; и 4-(бромметил)-1,1'-бифенила (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - кислота 18. 1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-1H-индазол-7-карбоновая кислота



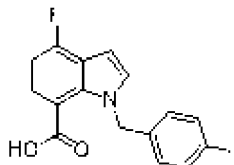
Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 6, но с использованием 4-(бромметил)-1,1'-бифенила (1,2 экв.) вместо 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение - кислота 19. 1-(4-(Трифторметокси)бензил)-1H-индазол-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 6, но с использованием 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензола (1,2 экв.) вместо 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение - кислота 20. 4-Фтор-1-(4-йодбензил)-1H-индол-7-карбоновая кислота



Получали аналогично промежуточному соединению - кислоте 1, но с использованием метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксилата (1 экв.) вместо метил-1H-индол-7-карбоксилата; и 1-(бромметил)-4-йодбензола (1,2 экв.) вместо 4-(бромметил)бензонитрила.

Промежуточное соединение - амин 1. Этил-2-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетат гидрохлорид



3-(Метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (1 экв.) растворяли в трет-бутаноле (0,25M) и последовательно добавляли триэтиламин (1 экв.) и дифенилфосфорилазид (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали при 80°C в течение 22 ч. Летучие вещества затем удаляли in vacuo и полученный остаток переносили в EtOAc. Органический слой затем промывали последовательно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде густого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc) давала метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат в виде белого, кристаллического твердого вещества (79% - выход).

Метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1 экв.) растворяли в THF (0,13M), раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли LiBH₄ (10 экв., 1M THF раствор). Полученную смесь нагревали медленно до комнатной температуры в течение 18 ч, гасили с помощью 10% водн. NH₄Cl и летучие вещества удаляли in vacuo. Полученный водный остаток затем разбавляли дополнительно водой и экстрагировали с помощью EtOAc и Me-THF. Объединенные органические экстракты затем промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) давала трет-бутил-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат в виде белого, кристаллического твердого вещества (78% - выход).

трет-Бутил-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1 экв.) и триэтиламин (1,5 экв.) объединяли в DCM (0,21M), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.).

Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* давало требуемый сырой (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат в виде белого кристаллического твердого вещества (99% - выход).

(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат (1 экв.) и KCN (2 экв.) объединяли в DMF (0,075M) и нагревали при 70°C в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* давало сырой трет-бутил-(3-(цианометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат в виде бледно-желтого масла (92% - выход).

трет-Бутил-(3-(цианометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1 экв.) растворяли в этаноле (0,14M) и барботировали газообразной HCl (с охлаждением) в течение 10 мин. Реакционный сосуд затем плотно закрывали и нагревали при 75°C в течение 48 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и аккуратно вентилировали. Добавляли воду (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный остаток растирали в этаноле и DCM в течение 30 мин, фильтровали и фильтрат затем концентрировали *in vacuo* с получением требуемого сырого этил-2-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетатгидрохлорида в виде гигроскопичного твердого вещества (93% - выход).

Промежуточное соединение - амин 2. 2-(3-(Хлор-λ⁵-азанил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетонитрил



трет-Бутил-(3-(цианометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1 экв., промежуточное соединение - амин 1, стадия 4) растворяли в DCM (0,071M), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли HCl (30 экв., 4M раствор диоксана). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (99% - выход).

Промежуточное соединение - амин 3. Этил-2-(4-аминобицикло[2.1.1]гексан-1-ил)ацетат гидрохлорид



4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновую кислоту (1 экв.) и триэтиламин (1,5 экв.) растворяли в THF (0,22M), охлаждали до -15°C и этилхлорформиат (1,5 экв.) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -15°C в течение 3 ч, разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Сырое смешанное ангидридное промежуточное соединение растворяли в метаноле (0,22M), охлаждали до 0°C и $LiBH_4$ (6 экв.) добавляли порциями в течение периода времени, составляющего 30 мин. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч и гасили с помощью 10% водн. NH_4Cl . Летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный водный остаток разбавляли дополнительно водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты затем промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) давала трет-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат в виде белого, кристаллического твердого вещества (88% - выход).

трет-Бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат (1 экв.) и триэтиламин (1,5 экв.) объединяли в DCM (0,13M), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* давало сырой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метилметансульфонат в виде белого, кристаллического твердого вещества (99% - выход).

(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метилметансульфонат (1 экв.) и KCN (2 экв.) объединяли в DMF (0,055M) и нагревали при 80°C в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* давало сырой трет-бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат в виде бледно-желтого масла (99% - выход).

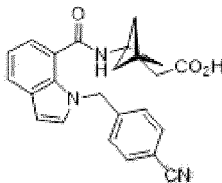
трет-Бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)карбамат (1 экв.) растворяли в этаноле (0,05M) и барботировали газообразной HCl с охлаждением в течение 10 мин. Реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали при 80°C в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры и аккуратно вен-

тилировали. Добавляли воду (10 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный остаток растирали в этаноле и DCM в течение 30 мин, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением требуемого сырого продукта в виде гигроскопичного твердого вещества (96% - выход).

Примеры

Наряду с тем, что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего раскрытия, для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут осуществлены специалистами в настоящей области техники, не отклоняясь настоящего раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего раскрытия, описанным в настоящем документе, можно использовать при практическом применении настоящего раскрытия. Подразумевается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем настоящего раскрытия, и что таким образом охвачены способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и ее эквивалентов.

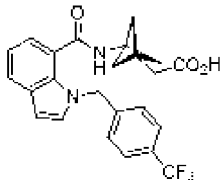
Пример 1. 2-(3-(1-(4-Цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



Стадия 1. Этил-2-(3-(1-(4-цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетат: промежуточное соединение - кислоту 1 (1 экв.), промежуточное соединение - амин 1 (1,5 экв.) и HATU (1,5 экв.) растворяли в DMF (0,09M). К полученному затем добавляли этилдиизопропиламин (3 экв.) и полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Сырую реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой, 10% водн. NaHCO₃, 10% водн. NH₄Cl, водой и рассолом. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Дополнительная очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc до EtOAc) давала продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (54% - выход).

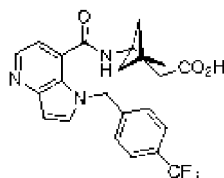
Стадия 2. 2-(3-(1-(4-Цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота: этил-2-(3-(1-(4-цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетат (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,02M) THF и метанола, добавляли LiOH (5 экв., 2н. водн. раствор) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем нейтрализовали с помощью HCl (5 экв., 1н. водн. раствор). Летучие вещества затем удаляли *in vacuo* и полученный остаток непосредственно подвергали колоночной хроматографии с обращенной фазой (C₁₈, от 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали *in vacuo*. Полученную водную суспензию затем нейтрализовали с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* после дополнительного растирания давало в толуоле продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (77% - выход). ESI⁺: M+1: 400, ESI⁻: M-1: 398.

Пример 2. 2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



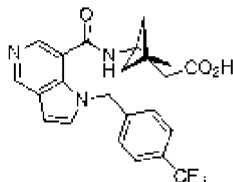
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 2 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 443. ESI⁻: M-1: 441.

Пример 3. 2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



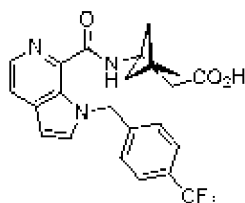
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 3 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Пример 4. 2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



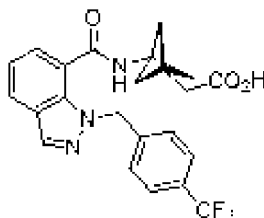
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 4 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Пример 5. 2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



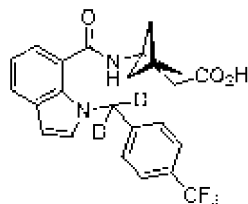
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 5 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Пример 6. 2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



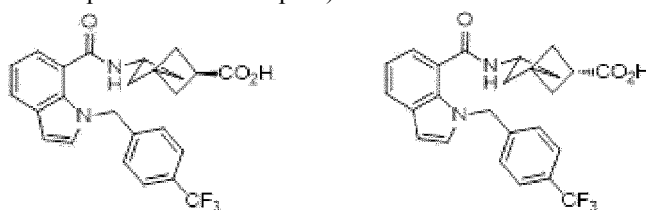
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 6 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 444. ESI⁻: M-1: 442.

Пример 7. 2-(3-(1-((4-(Трифторметил)фенил)метил-d₂)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



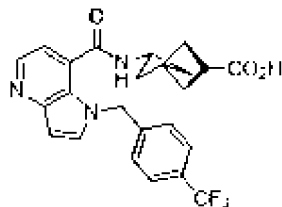
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 8 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 445. ESI⁻: M-1: 443.

Пример 8. (R)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота и (S)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (энантиомер 8a и энантиомер 8b)



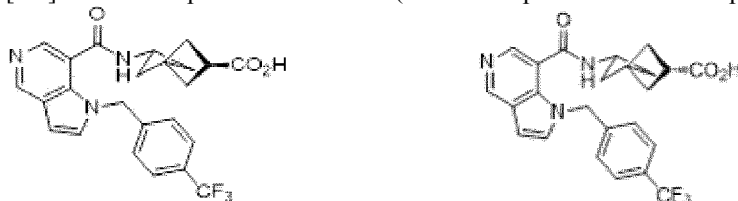
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 2 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. Рацемический продукт из стадии 2 дополнительно разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: AD 10×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25% метанол, 100 бар CO₂; температура колонки: 35°C; скорость потока: 10 мл/мин) в его два энантиомерно обогащенных (>99% е.е.) антипода. Первый элюирующий энантиомер; RT (время удерживания): 3,16 мин, ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455. Второй элюирующий энантиомер; RT: 5,32 мин, ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

Пример 9. рац-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота



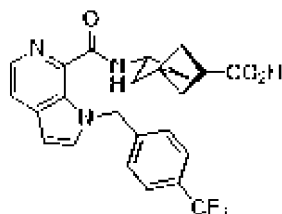
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 3 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Пример 10. (R)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота и (S)-6-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (энантиомер 10a и энантиомер 10b)



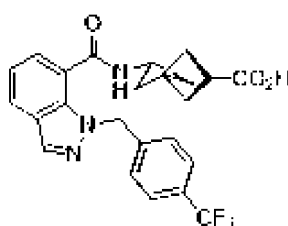
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 4 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456. Рацемический продукт из стадии 2 дополнительно разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: OJ 10×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25% метанол, 100 бар CO₂; температура колонки: 35°C; скорость потока: 10 мл/мин) в его два энантиомерно обогащенных (>99% е.е.) антипода. Первый элюирующий энантиомер; RT: 3,10 мин, ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456. Второй элюирующий энантиомер; RT: 4,60 мин, ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Пример 11. рац-6-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота



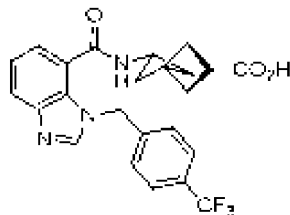
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 5 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Пример 12. рац-6-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 6 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

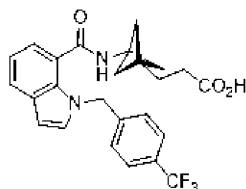
Пример 13. рац-6-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



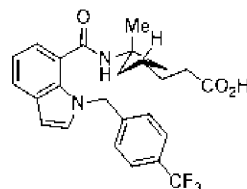
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 7 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 458. ESI⁻: M-1: 456.

Пример 14. 3-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропановая кислота.

Пример 15. цис-3-(3-Метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропановая кислота



Пример 14



Пример 15

Стадия 1. трет-Бутил-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат.

трет-Бутил-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1 экв., промежуточное соединение - амин 1, стадия 2) и бикарбонат натрия (1,5 экв.) суспендировали в DCM (0,034M). Перйодинан Десса-Мартина (1,2 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью ТВМЕ и промывали последовательно 10% водн. Na₂S₂O₃, 1н. водн. NaOH, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало требуемый сырой продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (68% - выход).

Стадия 2. (Е)-метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)акрилат.

трет-Бутил-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в THF (0,034M) и добавляли метил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (1 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем разбавляли с помощью ТВМЕ и промывали последовательно 1н. водн. HCl, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало сырой продукт реакции в виде густого масла. Дополнительная очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) давала продукт в виде бесцветного масла (94% - выход).

Стадия 3. Метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноат и цис-метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутил)пропаноат.

(Е)-метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)акрилат (1 экв.) из предыдущей стадии и палладий (0,06 экв., 10% (мас./мас.) на углеороде, сухой) смешивали в 1:1 (об./об.) растворе (0,032M) метанола и EtOAc. Из полученной суспензии затем удаляли кислород с помощью азота в течение 10 мин и из реакционного сосуда откачивали воздух и снова наполняли водородом и перемешивали при комнатной температуре под действием баллона с водородом в течение 2 ч. Реакцию затем гасили с помощью DCM и полученную суспензию фильтровали через целит. Концентрирование фильтрата in vacuo давало 1,7:1 смесь метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноата и цис-метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутил)пропаноата в виде белой пены (81% - выход).

Стадия 4. Метил-3-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноатгидрохлорид и цис-метил-3-(3-амино-3-метилциклобутил)пропаноатгидрохлорид.

Смесь метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноата и цис-метил-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутил)пропаноата (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в DCM (0,051M) и HCl (10 экв., 4M раствор диоксана) добавляли по каплям при 0°C. По-

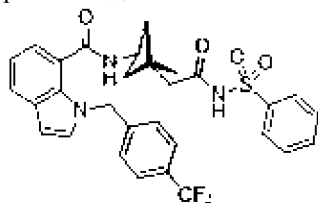
лученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества затем испаряли *in vacuo* с получением 1,7:1 смеси метил-3-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноатгидрохлорида и цис-метил-3-(3-амино-3-метилциклобутил)пропаноатгидрохлорида в виде белой пены (99% - выход).

Стадия 5. Метил-3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноат и цис-метил-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропаноат: промежуточное соединение - кислоту 2 (1 экв.), смесь метил-3-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноатгидрохлорида и цис-метил-3-(3-амино-3-метилциклобутил)пропаноатгидрохлорида (1,5 экв.) из предыдущей стадии и НАТУ (1,5 экв.) растворяли в DMF (0,13M). Добавляли этилдиизопропиламин (3 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Сырую реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой, 10% водн. NaHCO₃, 10% водн. NH₄Cl, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала 1,7:1 смесь метил-3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноата и цис-метил-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропаноата в виде бледно-желтой пены (67% - выход).

Стадия 6. 3-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропановая кислота и цис-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропановая кислота.

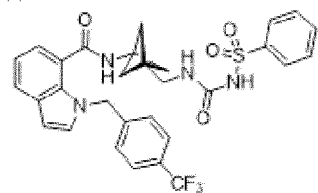
Смесь метил-3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропаноата и цис-метил-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропаноата (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,057M) THF и метанола и добавляли LiOH (3 экв., 2н. водн. раствор). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и нейтрализовали с помощью HCl (3 экв., 1н. водн. раствор). Летучие вещества затем удаляли *in vacuo* и полученный остаток непосредственно подвергали очистке с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: AD 10×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25% метанол, 100 бар CO₂; температура колонки: 35°C; скорость потока: 10 мл/мин). Второй элюирующий пик: 3-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пропановая кислота, пример 14, ESI⁺: M+1: 459. ESI⁻: M-1: 457. Первый элюирующий пик: цис-3-(3-метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)циклобутил)пропановая кислота, пример 15, ESI⁺: M+1: 459. ESI⁻: M-1: 457.

Пример 16. N-(3-(2-оксо-2-(фенилсульфонамидо)этил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид



2-(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусную кислоту (1 экв., пример 2), EDCI (1,4 экв.), бензолсульфонамид (1,4 экв.) и DMAP (1,4 экв.) объединяли в DCM (0,019M). Добавляли этилдиизопропиламин (1,4 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно 1н. водн. HCl, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата *in vacuo* давало сырой продукт реакции в виде грязно-белого твердого вещества. Дополнительная очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc до 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) давала указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (30% - выход). ESI⁺: M+1: 582. ESI⁻: M-1: 580.

Пример 17. N-(3-((3-(фенилсульфонил)уреидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат: промежуточное соединение - кислоту 2 (1 экв.), метил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилатгидрохлорид (1,5 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) растворяли в DMF (0,09M) и добавляли этилдиизо-

пропиламин (3 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой, 10% водн. NaHCO₃, 10% водн. NH₄Cl, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (71% - выход).

Стадия 2. 3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота.

Метил-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в 2:1 (об./об.) растворе (0,03М) THF и метанола и добавляли LiOH (5 экв., 2н. водн. раствор). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали с помощью HCl (5 экв., 1н. водн. раствор). Летучие вещества затем удаляли in vacuo и полученный остаток непосредственно подвергали колоночной хроматографии с обращенной фазой (C₁₈, от 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали in vacuo. Полученную водную суспензию затем нейтрализовали с помощью добавления насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (55% - выход).

Стадия 3. N-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамид.

3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (1 экв.) из предыдущей стадии и триэтиламин (1,5 экв.) растворяли в THF (0,12М), раствор охлаждали до -15°C и этилхлорформиат (1,5 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 3 ч, разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Сырое смешанное ангидридное промежуточное соединение растворяли в метаноле (0,12М) и добавляли LiBH₄ (6 экв.) при 0°C. Полученную смесь затем медленно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч, гасили с помощью 10% водн. NH₄Cl и летучие вещества удаляли in vacuo. Полученный водный остаток затем разбавляли дополнительно водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 4:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала продукт в виде белой пены (60% - выход).

Стадия 4. (3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат.

N-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамид (1 экв.) из предыдущей стадии и триэтиламин (1,5 экв.) растворяли в DCM (0,087М) и метансульфонилхлорид (1,2 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало требуемый сырой продукт в виде бледно-желтой пены (89% - выход).

Стадия 5. N-(3-(азидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамид.

(3-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метилметансульфонат (1 экв.) из предыдущей стадии и азид натрия (2 экв.) объединяли в DMF (0,12М) и нагревали при 80°C в течение 24 ч. Сырую реакционную смесь, затем охлажденную до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и промывали последовательно водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 4:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (47% - выход).

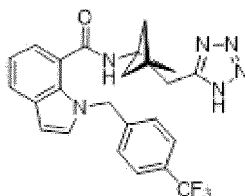
Стадия 6. N-(3-(аминометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамид.

N-(3-(азидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамид (1 экв.) из предыдущей стадии и трифенилфосфин (1,5 экв.) объединяли в 3:1 (об./об.) растворе (0,028М) THF и воды. Полученную смесь нагревали при 45°C в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры и напрямую подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ (C₁₈, от 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали in vacuo. Полученную водную суспензию затем нейтрализовали с помощью 1н. водн. NaOH и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали дополнительно водой и рассолом, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Концентрирование фильтрата in vacuo давало продукт в виде бесцветного масла (77% - выход).

Стадия 7. N-(3-((3-(фенилсульфонил)уреидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид.

N-(3-(аминометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид (1 экв.) из предыдущей стадии растворяли в DCM (0,042M) и добавляли бензолсульфонилоцианат (1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный остаток непосредственно подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ (C_{18} , от 9:1 (об./об.) H_2O : MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (52% - выход). ESI⁺: M+1: 597. ESI⁻: M-1: 595.

Пример 18. N-(3-((1H-тетразол-5-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид

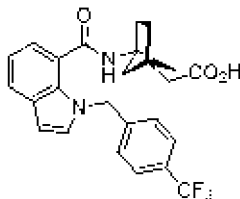


Стадия 1. N-(3-(цианометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид: промежуточное соединение - кислоту 2 (1 экв.), промежуточное соединение - амин 2 (1,5 экв.) и HATU (1,5 экв.) растворяли в DMF (0,55M) и добавляли этилдиизопропиламин (3 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли с помощью TBME и промывали последовательно водой, 1н. водн. NaOH, водой и рассолом. Органический экстракт затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc до EtOAc) давала продукт в виде белого, кристаллического твердого вещества (62% - выход).

Стадия 2. N-(3-((1H-тетразол-5-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид.

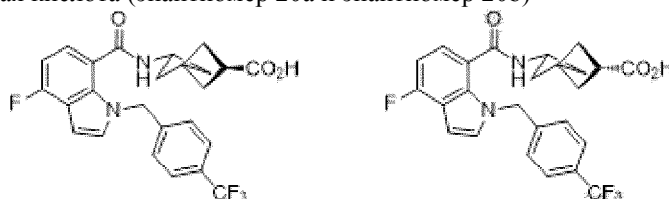
N-(3-(цианометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамид (1 экв.) из предыдущей стадии, азид натрия (2 экв.) и оксид дибутилтина(IV) (0,1 экв.) объединяли в 1:1 (об./об.) растворе (0,052M) NMP и воды. Реакционный сосуд плотно закрывали и нагревали за взрывозащитным экраном при 110°C в течение 1 недели. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (C_{18} , от 9:1 (об./об.) H_2O : MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (45% - выход). ESI⁺: M+1: 467. ESI⁻: M-1: 465.

Пример 19. 2-(4-(1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота



Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 2 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и промежуточного соединения - амина 3 (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

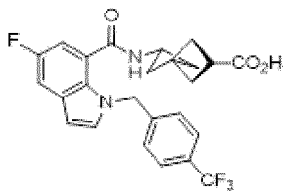
Пример 20. (R)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота и (S)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (энантиомер 20a и энантиомер 20b)



Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 9 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рацемит-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473. Рацемический продукт из стадии 2 дополнительно разделяли с помощью хи-

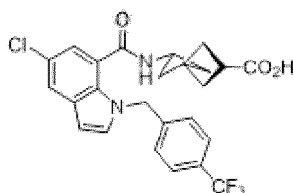
ральной SFC (неподвижная фаза: AD 10×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% метанол, 100 бар CO₂; температура колонки: 35°C; скорость потока: 10 мл/мин) в его два энантимерно обогащенных (>99% е.е.) антипода. Первый элюирующий энантиомер; RT: 3,96 мин, ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473. Второй элюирующий энантиомер; RT: 7,66 мин, ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Пример 21. рац-6-(5-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



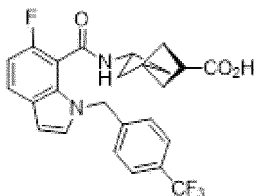
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 10 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Пример 22. рац-6-(5-Хлор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



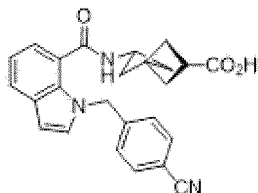
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 11 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 491. ESI⁻: M-1: 489.

Пример 23. рац-6-(6-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



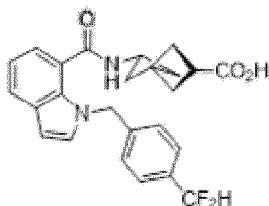
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 12 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Пример 24. рац-6-(1-(4-Цианобензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



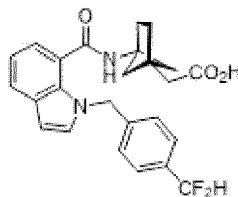
Получали аналогично примеру 1, но с использованием рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 414. ESI⁻: M-1: 412.

Пример 25. рац-6-(1-(4-(Дифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



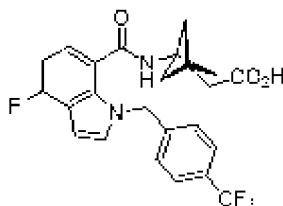
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 13 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 439. ESI⁻: M-1: 437.

Пример 26. 2-(4-(1-(4-(Дифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота



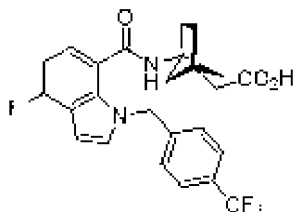
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 13 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и промежуточного соединения - амина 3 (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 439. ESI⁻: M-1: 437.

Пример 27. 2-(3-(4-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



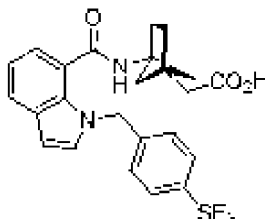
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 9 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 461. ESI⁻: M-1: 459.

Пример 28. 2-(4-(4-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота



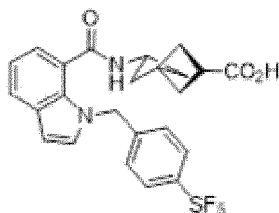
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 9 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и промежуточного соединения - амина 3 (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 475. ESI⁻: M-1: 473.

Пример 29. 2-(4-(1-((4-(Пентафтортиол)фенил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)уксусная кислота



Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 15 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и промежуточного соединения - амина 3 (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 515. ESI⁻: M-1: 513.

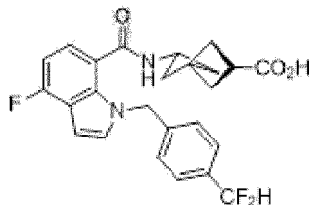
Пример 30. рац-6-(1-((4-(пентафтортиол)фенил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 15 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-

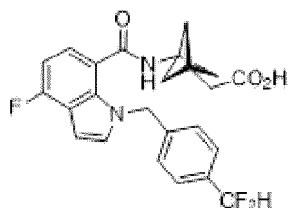
карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 515. ESI⁻: M-1: 513.

Пример 31: рац-6-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота



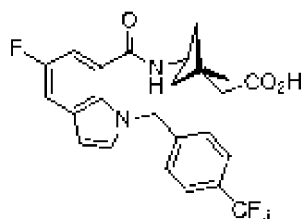
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 14 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 и рац-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатгидрохлорида (1,5 экв.) вместо промежуточного соединения - амина 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 457. ESI⁻: M-1: 455.

Пример 32: 2-(3-(1-(4-(дифторметил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



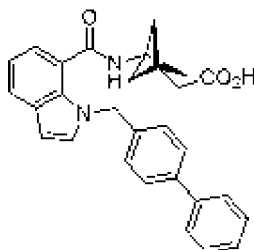
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 14 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 443. ESI⁻: M-1: 441.

Пример 33: 2-(3-(5-Фтор-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



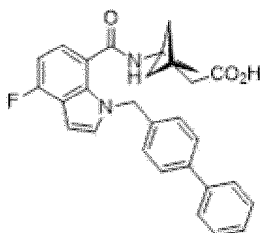
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 9 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 461. ESI⁻: M-1: 459.

Пример 34: 2-(3-(1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



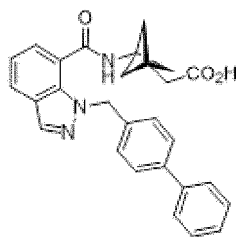
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 16 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 451. ESI⁻: M-1: 449.

Пример 35: 2-(3-(1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



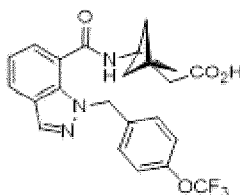
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 17 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 469. ESI⁻: M-1: 467.

Пример 36. 2-(3-(1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



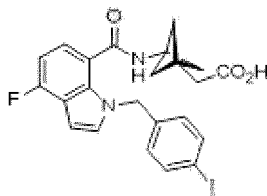
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 18 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 452. ESI⁻: M-1: 450.

Пример 37. 2-(3-(1-(4-(Трифторметокси)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



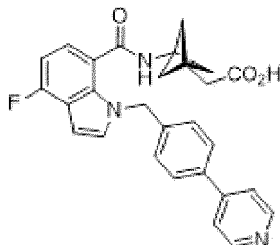
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 19 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 460, ESI⁻: M-1: 458.

Пример 38. 2-(3-(4-Фтор-1-(4-йодбензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



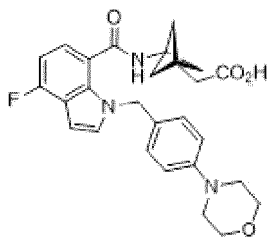
Получали аналогично примеру 1, но с использованием промежуточного соединения - кислоты 20 (1 экв.) вместо промежуточного соединения - кислоты 1 на стадии 1. ESI⁺: M+1: 519. ESI⁻: M-1: 517.

Пример 39. 2-(3-(4-Фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота



2-(3-(4-Фтор-1-(4-йодбензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусную кислоту (1 экв., пример 38), 4-пиридинилбороновую кислоту (3 экв.) и комплекс-предкатализатор 3 поколения XPhos-палладий (0,1 экв.) объединяли в диоксане (0,14M). Полученный желтый раствор дезоксигенировали посредством подповерхностной продувки потоком азота в течение 15 мин. Фосфат калия (3 экв. 2н. водн. раствор) затем добавляли к реакционной смеси и полученный двухфазный раствор дополнительно дезоксигенировали посредством подповерхностной продувки потоком азота в течение еще 15 мин. Реакционный сосуд затем плотно закрывали и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (C₁₈, от 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (53% - выход). ESI⁺: M+1: 470, ESI⁻: M-1: 468.

Пример 40. 2-(3-(4-Фтор-1-(4-морфолинобензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусная кислота

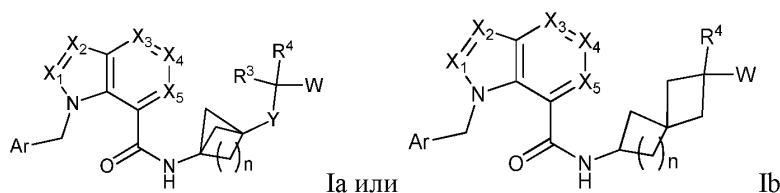


2-(3-(4-Фтор-1-(4-йодбензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусную кислоту (1 экв., пример 38), морфолин (2 экв.), комплекс-предкатализатор 2 поколения RuPhos-палладий (0,05 экв.) и трет-пентоксид натрия (2,5 экв.) объединяли в диоксане (0,055M). Полученную оранжево-красную суспензию дезоксигенировали посредством подповерхностной продувки потоком азота в течение 15 мин. Реакционный сосуд затем плотно закрывали и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (C₁₈, от 9:1 (об./об.) H₂O: MeCN + 0,1% муравьиной кислоты до MeCN + 0,1% муравьиной кислоты). Фракции с продуктом объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (53% - выход). ESI⁺: M+1: 478. ESI⁻: M-1: 476.

Подразумевается, что описанные выше варианты осуществления являются только иллюстративными, и специалисты в настоящей области техники распознают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты находятся в пределах объема заявленного объекта изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia или Ib



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где каждый указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила; C₃-C₇-циклоалкила; 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероцикла, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; C₆-C₁₀-арила; 5- или 6-членного гетероарила, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; галогена; CN; OR^b; SF₅ и C₁-C₆-галогеналкила;

W представляет собой C(=O)OR⁵, 1H-тетразол, NHC(=O)NHSO₂R^b или C(=O)NHS(=O)₂R^b;

каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или CR^a, где не более 2 из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

Y представляет собой связь или (CH₂)_n;

R³ и R⁴ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или галоген;

R⁵ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

каждый R^a независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил или галоген;

R^b представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₆-C₁₀-арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

n составляет 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой C₆-C₁₀-арил, где указанный арил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила; 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероцикла, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; C₆-C₁₀-арила; 5- или 6-членного гетероарила, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; галогена; CN; OR^b; SF₅ и C₁-C₆-галогеналкила.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила; 4-, 5-, 6- или 7-членного гетероцикла, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; C₆-C₁₀-арила; 5- или 6-членного гетероарила, содержащего до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; галогена; CN; OR^b; SF₅ и C₁-C₆-галогеналкила.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой независимо C-R^a, или один из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C-R^a.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C- R^a .

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^a независимо представляет собой H или галоген.

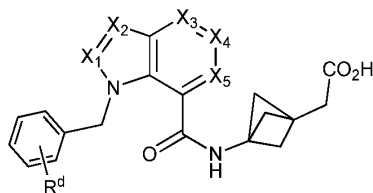
7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой CO_2H или 1H-тетразол.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой связь.

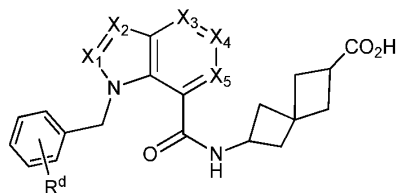
9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-CH_2-$.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где n составляет 1.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой формулы Ic или Id



Ic



Id

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой независимо C- R^a , или один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C- R^a ;

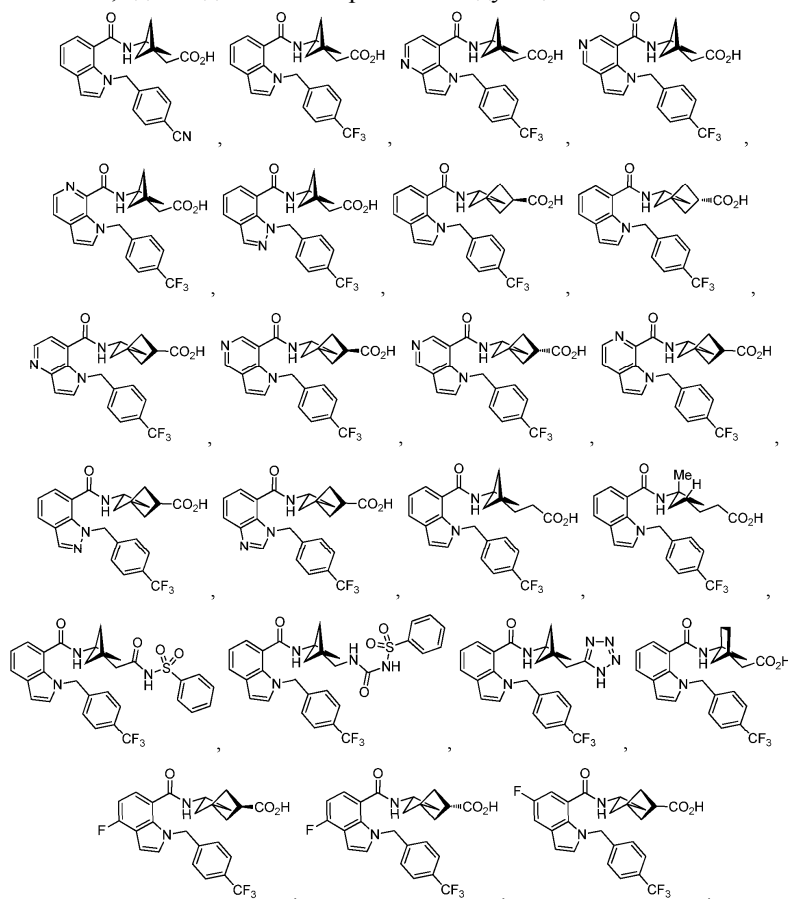
каждый R^a независимо представляет собой H или галоген;

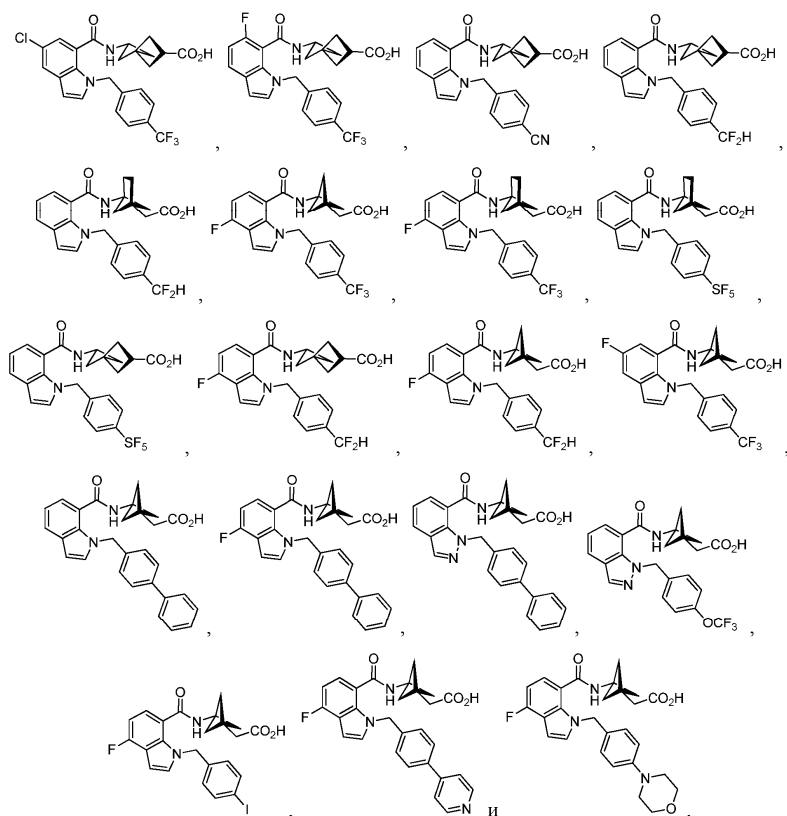
R^d представляет собой CN, C_1 - C_3 -алкил, SF_5 , C_1 - C_3 -галогеналкил, OR^b , 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; C_6 - C_{10} -арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

R^b представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а каждый из остальных независимо представляет собой C- R^a .

13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из следующего:





или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Способ лечения рака, поддающегося лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп.1-13.

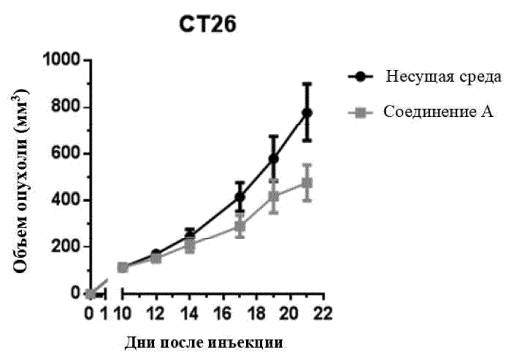
15. Способ по п.14, в котором рак, поддающийся лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака ротовой полости, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, печеночноклеточной карциномы, почечноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

16. Способ по п.14 или 15, в котором рак, поддающийся лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, выбран из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, печеночноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

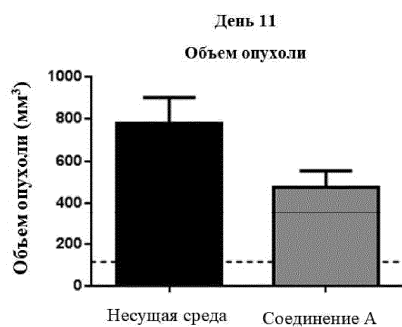
17. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения рака, поддающегося лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов.

18. Применение по п.17, где рак, поддающийся лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака ротовой полости, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, печеночноклеточной карциномы, почечноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

19. Применение по п.17 или 18, где рак, поддающийся лечению с помощью блокады опосредованной PGE2 передачи сигналов, выбран из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, печеночноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.



Фиг. 1А



Введение доз начинали в 0 день, когда средний объем опухоли в группах составляет 113 мм³

Фиг. 1В

