

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092273** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.19

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. *C07D 231/56* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/659,068; 62/746,843

(32) 2018.04.17; 2018.10.17

(33) US

(86) PCT/US2019/027992

(87) WO 2019/204523 2019.10.24

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

(72) Изобретатель:

**Браво Ялда, Чэнь Остин Чих-Ю, Дин
Цзиньюэ, Гомез Роберт, Лэм Хизер,
Нагамизо Джо Фред, Обалла Рената
Марселла, Пауэлл Дэвид Эндрю, Шэн
Тао (US)**

(74) Представитель:

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

(57) Соединения, композиции и способы представлены для модуляции активности рецепторов EP₂ и EP₄ и для лечения, предупреждения и облегчения одного или более симптомов заболеваний или нарушений, связанных с активностью рецепторов EP₂ и EP₄. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения представляют собой антагонисты обоих рецепторов EP₂ и EP₄.

A1

202092273

202092273

A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками США №№ 62/659068, поданной 17 апреля 2018 г., и 62/746843, поданной 17 октября 2018 г.; раскрытия вышеупомянутых заявок включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Предусмотрены соединения, композиции и способы для модулирования активности рецепторов EP₂ и EP₄, а также для лечения, предупреждения и облегчения одного или более симптомов заболеваний или нарушений, опосредованных активностью рецепторов EP₂ и EP₄. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения представляют собой антагонисты обоих рецепторов EP₂ и EP₄.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Простагландин E₂ (PGE₂) представляет собой эндогенный биоактивный липид, который посредством активации трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), EP₁, EP₂, EP₃ и/или EP₄, может вызывать широкий спектр контекстно-зависимых биологических ответов (Legler, D. F. *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2010**, 42, p. 198-201). В частности, хотя PGE₂ незамедлительно способствует провоспалительному иммунному ответу, стойкая и продолжительная активация рецепторов EP в микроокружении опухоли с помощью PGE₂ (который продуцируется в значительно больших количествах опухолевыми клетками (Ochs *et al.*, *J. Neurochem.* **2016**, 136, p. 1142-1154; Zelenay, S. *et al.*, *Cell* **2015**, 162, p. 1257-1270)), вместо этого будет способствовать накоплению и усилению активности многочисленных иммуносупрессорных клеток. Они включают в себя макрофаги, ассоциированные с опухолью 2-го типа (TAM) (Nakanishi Y *et al.*, *Carcinogenesis*. **2011**, 32, p. 1333-1339), T_{reg} клетки (Mahic, M. *et al.*, *J. Immunol.* **2011**, 177, p. 246-254) и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) (Mao, *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **2014**, 20, p. 4096-4106; Whiteside, T. L., *Expert Opin. Bio. Th.* **2010**, 10, p. 1019-1035). Кроме того, сообщалось, что PGE₂ индуцирует иммунную толерантность за счет ингибирования накопления антигенпрезентирующих дендритных клеток (DC) в опухолях, а также подавления

активации DC, инфильтрирующих опухоль (Wang *et al.*, *Trends in Molecular Medicine* **2016**, 22, p. 1-3). Вся эта реполяризация иммунных клеток, опосредованная PGE₂, будет способствовать ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора (Adams *et al.*, *Nat Rev Drug Discov.* **2015**, 14, p. 603-622). Действительно, одним из основных отличительных признаков иммуносупрессорного микроокружения опухоли является присутствие большого количества MDSC и TAM, которые, в свою очередь, в значительной степени связаны с неблагоприятной общей выживаемостью у пациентов с раком желудка, раком яичников, раком молочной железы, раком мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномой (HCC), раком головы и шеи и другими различными видами рака (Qian *et al.*, *Cell.* **2010**, 141, p. 39-51; Gabitass *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.* **2011**, 60, p. 1419-1430).

[0004] В то время как относительный вклад каждого из подтипов рецепторов EP в опосредование множества иммуносупрессорных эффектов PGE₂ остается областью активных исследований (Kalinski, P. *J Immunol.* **2012**, 188, p. 21-28), существует общее мнение, что рецептор EP₄, который в значительной степени экспрессируется в миелоидных клетках, опухолевых клетках и Т-лимфоцитах, играет важную роль в усилении различных путей выживания опухоли и в подавлении как врожденных, так и адаптивных противоопухолевых иммунных ответов (Albu, D. I. *et al.*, *Oncoimmunology* **2017**, 6, e1338239, и ссылки в ней). Недавно было обнаружено, что одним из таких путей выживания опухоли является EP₄-опосредованное повышение активности индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и триптофан-2,3-дезоксигеназы (TDO); посредством его стимуляции секретлируемым опухолью PGE₂ в микроокружении опухоли (Ochs *et al.*, *J. Neurochem.* **2016**, 136, p. 1142-1154; Chen, J.-Y. *et al.*, *Breast Cancer Research*, **2014**, 16, p. 410-424). Поскольку триптофан; субстрат ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации цитотоксических T_{eff} клеток, и кинуренин; продукт ферментов IDO и TDO, необходим для пролиферации и активации иммуносупрессорных T_{reg} клеток (Dounay, A. B. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, p. 8762-8782), ингибирование активности IDO и/или TDO представляет собой перспективное средство для лечения различных видов рака (Jochems, C. *et al.*, *Oncotarget* **2016**, 7, p. 37762-37772). Фактически, при применении эпакадостата, мощного и селективного ингибитора IDO от Incyte, при использовании в комбинации с пембролизумабом, сообщалось о значительном увеличении общей скорости ответа у пациентов с меланомой на поздней стадии IIIB или IV. Действительно, в свете этого и других наблюдений и исследований селективные антагонисты EP₄ оцениваются для лечения рака на поздних стадиях; как в качестве единственного средства, так и в сочетании с другими противоопухолевыми видами терапии.

[0005] Было установлено, что стимуляция PGE₂ EP₂ играет важную роль в регуляции материнско-плодной толерантности (Matsumoto *et al.*, *Biology of Reproduction* **2001**, 64, p. 1557-1565; Hizaki *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, 96, p. 10501-10506), а EP₂-селективные антагонисты в настоящее время находятся в разработке для применения в качестве контрацепции по требованию (Lindenthal, B. *et al.*, US 9655887). Совсем недавно в исследованиях также начали изучать, как опухолевые клетки могут пользоваться тем же самым механизмом PGE₂-EP₂ в качестве способа создания иммунотолерантной среды, в которой опухолевые клетки могут размножаться и процветать (Jiang, J and Dingledine, R. *Trends in Pharm Sci.* **2013**, 34, p. 413-423, и ссылка в ней). Например, было показано, что индукция активности IDO во время созревания дендритных клеток осуществляется главным образом посредством EP₂ (Braun, D. *et al.*, *Blood* **2005**, 106, p. 2375-2381) и что активация EP₂ подавляет продуцирование TNF- α иммунными клетками, такими как нейтрофилы и макрофаги (Yamane, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 278, p. 224-228), а также синтез IFN γ естественными Т-клетками-киллерами (Oxford, A. W. *et al.*, US 7803841). Действительно, было продемонстрировано, что генетическое устранение рецептора EP₂ ослабляет опухолевый рост и продлевает выживаемость в сингенных опухолевых моделях у мышей (Yang, L. *et al.*, *J. Clin. Invest.* **2003**, 111, p. 727-735; Sonoshita, M. *et al.*, *Nat. Med.* **2001**, 7, p. 1048-1051; Sung Y.-M. *et al.*, *Cancer Res.* **2005**, 65, p. 9304-9311; Sung Y.-M. *et al.*, *Oncogene* **2006**, 25, p. 5507-5516; Narumiya, S. *et al.*, *Cancer Res.* **2015**, 75, p. 2822-2832).

[0006] В то время как как EP₂, так и EP₄ передают сигнал посредством стимулирующих G-белков, с которыми они связаны, оба рецептора EP₁ и EP₃, с другой стороны, связаны с ингибирующими G-белками (Hata, A. N. Breyer, R. M. *Pharmacol. Ther.* **2004**, 103, p. 147-166). Действительно, сообщалось, что EP₁ функционирует в качестве супрессора метастазов, и что потеря ядерной экспрессии EP₁ у пациентов с раком молочной железы ассоциированы с более неблагоприятным общим прогнозом (Ma, *et al.*, *Mol. Cancer Res.* **2010**, 8, p. 1310-1318). Кроме того, обнаружено, что экспрессия EP₃ снижена при раке толстой кишки и молочной железы у мышей и человека по сравнению с нормальной здоровой тканью (Shoji, Y. *et al.*, *Gut* **2004**, 53, p. 1151-1158; Chang, S. H. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, p. 591-596), и что повышение экспрессии EP₃ в тех же самых опухолевых клетках фактически снижало их канцерогенный потенциал *in vivo* (Marcias-Perez, I. M. *et al.*, *J. Bio. Chem.* 2008, 283, p. 12538-12545). Следовательно, это служит аргументом в пользу того, что селективная и одновременная блокада передачи сигналов с участием EP₂ и EP₄ низкомолекулярным антагонистом будет составлять наиболее эффективную терапевтическую стратегию для лечения рака по сравнению с неселективной

блокадой продуцирования PGE₂ посредством ингибиторов COX-2; особенно с учетом вредных побочных эффектов последнего на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы (Abraham, N. S. *et al.*, *Alimet. Pharmacol. Ther.* **2007**, 25, p. 913-924).

[0007] Селективные и двойные антагонисты EP² и/или EP₄ могут быть пригодны в лечении других заболеваний и нарушений. Было показано, что антагонисты EP₄ являются эффективными в облегчении воспаления и боли в суставах в моделях ревматоидного артрита и остеоартрита у грызунов (Clark P. *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* **2008**, 325, p. 425–434). Было показано, что антагонисты EP₄ являются эффективными в моделях аутоиммунного заболевания у грызунов (Chandrasekhar S. *et al.*, *Pharmacol Res Perspect.* **2017**, 5(3), p. e00316).

[0008] Поскольку PGE₂ представляет собой основной простагландин, который, как было показано, опосредует провоспалительные функции через рецепторы EP₂, антагонисты EP₂ могут оказаться пригодными в качестве терапевтического средства для определенных хронических воспалительных заболеваний, особенно воспалительных нейродегенеративных заболеваний, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), латеральный амиотрофический склероз (ALS) и черепно-мозговая травма (TBI) (Jiang J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, 109, p. 3149–3154; Jiang J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, 110, p. 3591–3596). Антагонист EP₄ ONO-AE3-208 снижал амилоид-β и улучшал поведенческие характеристики в мышинной модели болезни Альцгеймера (Hoshino T. *et al.*, *J Neurochem.* **2012**, 120, p. 795-805).

[0009] EP₂ и EP₄ в значительной степени экспрессируются при эндометриозе, и имеются данные, свидетельствующие о том, что ингибирование EP₂/EP₄ может выступать в качестве нестероидной терапии при эндометриозе (Arosh J.A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2015**, 112, p. 9716-9721).

[00010] Путь с участием EP₄ также имеет значение в сосудистых заболеваниях. Было обнаружено, что антагонист EP₄ ONO-AE3-208 снижает сосудистое воспаление и снижает частоту и тяжесть аневризмы брюшной аорты в модели ангиотензина II у мышей (Cao R. *et al.*, *Am J Pathol* **2012** 181, p. 313-321). Сверхэкспрессия EP₄ была ассоциирована с усилением воспалительной реакции в атеросклеротических бляшках, а антагонизм EP₄ был предложен в качестве терапии атеросклероза и предупреждения острых ишемических синдромов (Cipollone F. *et al.*, *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2005**, 25, p. 1925-1931).

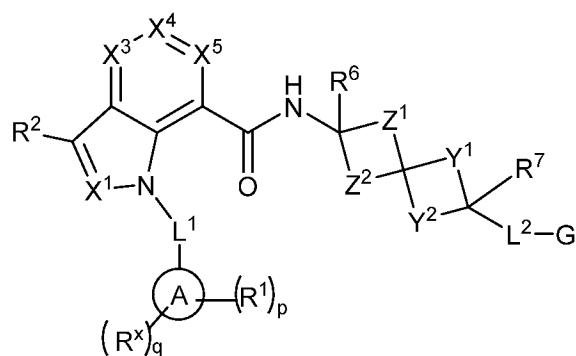
[00011] Остается потребность в создании новых классов соединений, которые пригодны в лечении заболеваний, опосредованных рецепторами EP₂ и EP₄. Такие классы соединений потенциально могут быть пригодны в лечении воспалительного заболевания,

аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и рака.

Сущность настоящего изобретения

[00012] В данном документе предусмотрены соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарственно средство. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения представляют собой модуляторы обоих рецепторов EP₂ и EP₄. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения пригодны в качестве сильнодействующих и селективных антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄ и в этом отношении будут оказывать терапевтические эффекты, ассоциированные с селективной блокадой передачи сигналов, опосредованной PGE₂.

[00013] Согласно определенным вариантам осуществления представлено соединение, характеризующееся формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство:



Формула (I),

где:

X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

где не более двух X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

L¹ представляет собой -(CR^b)_t;

кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;

каждый R¹ независимо представляет собой C₂-C₉ алкил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₉ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или -OR⁸, причем C₂-C₉ алкил, C₂-C₉

алкенил, C₂-C₉ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y;

или два R¹ заместителя на смежных атомах кольца А взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из -O-, =N-, -NR¹⁰-, -S- и -S(O)₂-, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -CN, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R¹¹, -NR⁸C(O)OR⁹, -NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, -OC(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -SR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)R¹¹, -NR⁸S(O)₂R¹¹ или -NR¹⁰S(O)₂NR⁸R⁹; причем алкил необязательно замещен -OR⁸ или -NR⁸R⁹ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C₁галогеналкил или -CN;

R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -SR⁸, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -CN, циклоалкил или галогеналкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R⁸ и R⁹ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

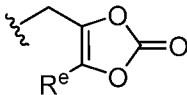
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^a_2-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4*H*)-он, $-$ тетразол-5(4*H*)-он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^{12} выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы,

характеризующейся следующей формулой: , где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[00014] Согласно одному варианту осуществления представленное в настоящем изобретении соединение представляет собой соединение формулы (I). Согласно одному варианту осуществления представленное в настоящем изобретении соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлен сольват

соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлен сольват фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлен гидрат соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлен изотопный вариант соединения формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлено дейтерированное соединение формулы (I). Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении представлено пролекарство соединения формулы (I).

[00015] Также представлены фармацевтические композиции, составленные для введения соответствующим путем, и составы, содержащие эффективные концентрации одного или более представленных в настоящем изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, сольватов фармацевтически приемлемых солей, гидратов и пролекарств и необязательно содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00016] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения пригодны для лечения, предупреждения или облегчения рака, артрита, боли, эндометриоза, нейродегенеративного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания.

[00017] В соответствии с одним аспектом в настоящем раскрытии предусмотрен способ лечения рака у пациента, предусматривающий введение пациенту соединения или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

[00018] В соответствии с другим аспектом в настоящем раскрытии предусмотрено соединение или фармацевтическая композиция (например, как описано в данном документе) для применения в лечении рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака

мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак выбирают из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

[00019] В соответствии с другим аспектом в настоящем раскрытии предусмотрен способ лечения нейродегенеративного заболевания у пациента, предусматривающий введение пациенту соединения или фармацевтической композиции, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание выбирают из эпилепсии, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), латерального амиотрофического склероза (ALS) и черепно-мозговой травмы (TBI).

[00020] В соответствии с другим аспектом в настоящем раскрытии предусмотрен способ лечения артрита или воспалительной боли у пациента, предусматривающий введение пациенту соединения или фармацевтической композиции, как описано в данном документе.

[00021] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения пригодны в качестве фармацевтически приемлемых композиций и пригодны в лечении различных заболеваний; в частности, рака, как отдельно, так и в сочетании с облучением, антителами к антигену цитотоксического Т-лимфоцита 4 (т.е., средствами на основе антитела к CTLA4, такими как ипилимумаб или т.п.), средствами на основе антитела к лиганду белка запрограммированной клеточной смерти 1 (т.е., средствами на основе антитела к PD-L1, такими как атезолизумаб, авелумаб и т.п.), антителами к белку запрограммированной клеточной смерти 1 (т.е., средствами на основе антител к PD-1, такими как ниволумаб, пембролизумаб и т.п.), активаторами стимулятора пути генов интерферона (т.е., активаторами STING, такими как ADU-S100, MK-1454 или т.п.) и цитотоксическими средствами (т.е., алкилирующими средствами, такими как цисплатин, дакарбазин, хлорамбуцил или т.п.; антиметаболитами, такими как метотрексат, флударабин, гемцитабин или т.п.; средствами, оказывающими воздействие на микротрубочки, такими как винбластин, паклитаксел или т.п.; ингибиторами топоизомеразы, такими как топотекан, доксорубин или т.п.). В данном документе также предусмотрены способы получения соединений по настоящему изобретению, а также получения промежуточных соединений, пригодных для синтеза соединений Формулы (I).

[00022] Эти и другие аспекты предмета, описываемого в данном документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию.

Краткое описание чертежей

[00023] На Фиг. 1 изображена задержка опухолевого роста у животных в сингенной модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей. Мыши, несущие опухоль СТ26, обрабатываемые перорально, два раза в сутки 50 мг/кг одним из соединений Формулы (I) (Соединение А) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p = 0,02$) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем или внутренним селективным к EP4 соединением (Соединением В).

[00024] На Фиг. 2А-С изображены лепестковые диаграммы отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых одним из соединений Формулы (I) (Соединением А) в течение 14 суток (Фиг. 2В), которые также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем (Фиг. 2А) или внутренним селективным к EP4 соединением, Соединением В (Фиг. 2С).

[00025] На Фиг. 3 изображена задержка опухолевого роста у животных в сингенной модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей. Мыши, несущие опухоль СТ26, обрабатываемые перорально, два раза в день 30 мг/кг одним из соединений Формулы (I) (Соединением А-1) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p = 0,008$) снижение размера опухоли по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем или внутренним селективным к EP4 соединением (Соединением В).

[00026] На Фиг. 4А-С изображены лепестковые диаграммы отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых одним из соединений Формулы (I) (Соединением А-1) в течение 14 суток (Фиг. 2В), которые также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста по сравнению с животными, которых обрабатывали носителем (Фиг. 4А) или внутренним селективным к EP4 соединением, Соединением В (Фиг. 4С).

[00027] На Фиг. 5 изображена EC_{50} для восстановления фенотипа $CD1a^{+}/CD16^{-}$ DC для одного из соединений Формулы (I) (Соединение А) в анализе дифференцировки дендритных клеток.

Подробное описание настоящего изобретения

[00028] В данном документе предусмотрены соединения Формулы (I), которые обладают активностью в качестве модуляторов рецепторов EP₂ и EP₄, в том числе в качестве антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄. Кроме того, предусмотрены способы модуляции активности рецепторов EP₂ и EP₄ и лечения, предупреждения и облегчения одного или более симптомов заболеваний или нарушений, которые модулируются рецепторами EP₂ и

ЕР₄; и фармацевтические композиции и лекарственные формы, пригодные для таких способов. Соединения, композиции и способы подробно описаны в разделах ниже.

А. Определения

[00029] Если не отмечено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают тем же значением, что и обычно является понятным специалисту настоящей области техники. Все патенты, патентные заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в настоящем описании, включены при помощи ссылки во всей ее полноте, если не отмечено иное. В том случае, в котором присутствует множество определений для термина по настоящему изобретению, такой случай в этом разделе преобладает, если не отмечено иное. Термин «пациент» включает в себя млекопитающих, таких как мыши, крысы, коровы, овцы, свиньи, кролики, козы, лошади, обезьяны, собаки, кошки и люди, включая в себя новорожденных, младенческих, подростков, юношеских, взрослых или пожилых пациентов.

[00030] Используемый в настоящем изобретении термин «галоген», «галоген» или «галогенид» и если не отмечено иное, относится к любому радикалу фтора, хлора, брома или йода.

[00031] Используемый в настоящем изобретении термин «алкил» и если не отмечено иное, относится к насыщенной углеводородной цепи, которая может быть с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода или иным образом содержащей от одного до десяти, от одного до восьми, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода, и которая присоединена к остатку молекулы простой связью. Согласно определенным вариантам осуществления углеводородная связь является необязательно дейтерированной. Например, C₁-C₆ алкил означает, что группа может содержать от 1 до 6 (включительно) атомов углерода в себе. 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, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

[00032] Используемый в настоящем изобретении термин «циклоалкил», и если не отмечено иное, относится к моноциклической, бициклической, трициклической или другой полициклической углеводородной группе, содержащей указанное число кольцевых атомов углерода или иным образом содержащей от трех до десяти атомов углерода и которая является полностью насыщенной или частично ненасыщенной. Полициклический циклоалкил может быть конденсирован, с мостиковыми связями или спиро-кольцевыми

системами. Циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил и частично ненасыщенные углеводородные кольца, такие как циклобутилен, циклопентен и циклогексен. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический C₃-C₈ циклоалкил.

[00033] Используемый в настоящем изобретении термин «галогеналкил», и если не отмечено иное, относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен галогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем один атом водорода (например, 2, 3, 4, 5 или 6) заменен атомами галогена. В таких вариантах осуществления каждый из атомов водорода может быть заменен тем же атомом галогена (например, фтором) или атомы водорода могут быть заменены комбинацией различных галогенов (например, фтором и хлором). «Галогеналкил» также включает в себя алкильные фрагменты, в которых все атомы водорода были заменены атомами галогена (иногда упоминаемый в настоящем описании как пергалогеналкил, например, перфторалкил, такой как трифторметил).

[00034] Используемый в настоящем изобретении термин «алкокси», и если не отмечено иное, относится к группе формулы -O-(алкил). Алкокси может быть, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изо-бутокси, *втор*-бутокси, *n*-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси или гексилокси. Аналогично, термин «тиоалкокси» относится к группе формулы -S-(алкил). Термины «галогеналкокси» и «тиогалогеналкокси» относятся к -O-(галогеналкил) и -S-(галогеналкил), соответственно.

[00035] Используемый в настоящем изобретении термин «аралкил», и если не отмечено иное, относится к алкильному фрагменту, в котором атом водорода алкила заменен арильной группой. Один из атомов углерода алкильного фрагмента служит в качестве точки присоединения аралкильной группы к другому фрагменту. Неограничивающие примеры «аралкил» включают в себя бензильные, 2-фенилэтильные и 3-фенилпропильные группы.

[00036] Используемый в настоящем изобретении термин «алкенил», и если не отмечено иное, относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода, или иным образом содержащей от двух до десяти, от двух до восьми или от двух до шести атомов углерода, содержащей одну или более двойных связей углерод-углерод, и которая присоединены к остатку молекулы простой связью или двойной связью. Алкенильные группы могут включать в себя, например, винил, аллил, 1-бутенил и 2-гексенил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой C₂-C₆ алкенил.

[00037] Используемый в настоящем изобретении термин «алкинил», и если не отмечено иное, относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода, или иным образом содержащей от двух до десяти, от двух до восьми или от двух до шести атомов углерода и содержащей одну или более тройных связей углерод-углерод. Алкинильные группы могут включать в себя, например, этинил, пропаргил, 1-бутинил и 2-гексинил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой C₂-C₆ алкинил.

[00038] Используемый в настоящем изобретении термин «циклоалкилалкил», и если не отмечено иное, относится к моновалентной алкильной группе, замещенной циклоалкилом.

[00039] Используемый в настоящем изобретении термин «дейтерий», и если не отмечено иное, относится к тяжелому изотопу водорода, представленному символом D или ²H. Как используется в настоящем изобретении, если конкретное положение в соединении обозначено как «дейтерированное» или как содержащее дейтерий, является понятным, что соединение представляет собой изотопно-обогащенное соединение и присутствие дейтерия в таком положении в соединении в основном больше, чем его распространенность в природе 0,0156%.

[00040] Используемый в настоящем изобретении термин «энантимерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более чем 75% по массе, более чем 80% по массе, более чем 85% по массе, более чем 90% по массе, более чем 91% по массе, более чем 92% по массе, более чем 93% по массе, более чем 94% по массе, более чем 95% по массе, более чем 96% по массе, более чем 97% по массе, более чем 98% по массе, более чем 98,5% по массе, более чем 99% по массе, более чем 99,2% по массе, более чем 99,5% по массе, более чем 99,6% по массе, более чем 99,7% по массе, более чем 99,8% по массе или более чем 99,9% по массе простого энантиомера за исключением его соответствующего несовпадающего при наложении зеркального отображения.

[00041] Используемый в настоящем изобретении термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический», и если не отмечено иное, представляет собой 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 до трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, причем атомы азота и серы могут быть необязательно окислены в виде N-оксида, сульфоксида или сульфона, и где атом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероцикл может быть связан через кольцевой атом углерода или, если возможно, через кольцевой атом азота. Бициклические

гетероциклические кольцевые системы могут быть конденсированы, с мостиковыми связями или спиробициклической(ими) гетероциклической(ими) кольцевой(ыми) системой(ами). Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклил является моноциклическим, содержащим от 4 до 7, предпочтительно от 4 до 6 кольцевых атомов, из которых 1 или 2 являются гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из N, O и S. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная группа является бициклической, и в этом случае второе кольцо может быть ароматическим или не ароматическим кольцом, которое состоит из атомов углерода и от одного до четырех, предпочтительно до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, или второе кольцо может быть бензольным кольцом или «циклоалкилом» или «циклоалкенилом», как определено в настоящем описании. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя азетидин, хроман, дигидрофуран, дигидропиран, диоксан, диоксолан, гексагидроазепин, имидазолидин, имидазолин, индолин, изохроман, изоиндолин, изотиазолин, изотиазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, морфолин, оксазолин, оксазолидин, оксетан, пиперазин, пиперидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиридазин, пиран, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиаморфолин, тетрагидротииофен, тиазолин, тиазолидин, тиоморфолин, тизтан, тиолан, сульфолан, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин, тетрагидротииопиран, 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-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, тропан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, дигидробензофуран, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазол и дигидробензотиазолил, и их *N*-оксиды или сульфоны или сульфоксиды.

[00042] Используемый в настоящем изобретении термин «гетероциклилалкил», и если не отмечено иное, относится к моновалентной алкильной группе, замещенной гетероциклилом.

[00043] Предусмотрено, что используемый в настоящем изобретении термин «арил», и если не отмечено иное, означает любое стабильное моноциклическое или бициклическое углеродное кольцо из членов в количестве до 6 в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры арила включают в себя фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил или бифенил.

[00044] Используемый в настоящем изобретении термин «гетероарил», и если не отмечено иное, представляет собой 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 до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. В случае «гетероарила», который представляет собой бициклическую группу, второе кольцо не должно быть 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 до трех гетероатомов, как определено непосредственно выше, конденсированное с бензольным кольцом, или второй моноциклический «гетероарил», или «гетероциклил», «циклоалкил» или «циклоалкенил», как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения бензимидазол, бензопиразол, бензизотиазол, бензизоксазол, бензофуран, изобензофуран, бензотиазол, бензотиофен, бензотриазол, бензоксазол, фуран, фуразан, имидазол, индазол, индол, индолизин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, фталазин, птеридин, пурин, пиазин, пиазол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, хиназолин, хинолин, хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазин, триазол, бензимидазол, бензотиадиазол, изоиндолин, пирролопиридины, имидазопиридины, такие как имидазо[1,2-а]пиридин, пиазолопиридин, пирролопиримидин и их *N*-оксиды.

[00045] Используемый в настоящем изобретении термин «гидрат», и если не отмечено иное, относится к соединению, представленному в настоящем изобретении, или его соли, которая дополнительно включает в себя стехиометрическое или не стехиометрическое количество воды, связанное не ковалентными межмолекулярными силами.

[00046] Используемый в настоящем изобретении термин «сольват», и если не отмечено иное, относится к сольвату, образованному в результате связи одного или более молекул растворителя с представленным в настоящем изобретении соединением. Термин «сольват» включает в себя гидраты (например, моногидрат, дигидрат, тригидрат и т. п.).

[00047] Термин «лечение», «лечить» или «процесс лечения» в основном относится к контролю, облегчению, ослаблению, замедлению прогресса или устранению указанного состояния, как только это состояние было установлено. В дополнение к своему обычному значению термин «предупреждение», «предупреждать» или «способ предупреждения» также относится к задержке начала или снижению риска развития указанного состояния или процесса, которые могут привести к состоянию или к повторению симптомов состояния.

[00048] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения положительных или требуемых клинических результатов. Эффективное количество может быть введено одним или более введениями. Эффективного количества обычно достаточно для временного облегчения, ослабления, стабилизации, изменения, замедления или задержки развития состояния заболевания.

[00049] Если не отмечено иное или конкретно не описано, является понятным, что замещения, если присутствуют, могут происходить при любом атоме алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп.

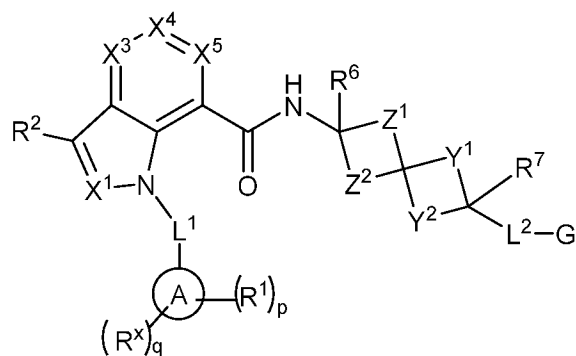
[00050] Если конкретно не отмечено иное, если соединение может предполагать альтернативные таутомерные или стереоизомерные формы, предусмотрено, что все альтернативные изомеры охватываются в пределах объема заявленного объекта изобретения. Например, если конкретно не указано иное, представленные в настоящем изобретении соединения могут быть энантиомерно чистыми или быть энантиомерными смесями.

[00051] Если в описании настоящего изобретения присутствует любое несоответствие между химическим названием и химической структурой, химическая структура является предпочтительной.

В. Соединения

[00052] В настоящем изобретении описаны соединения формулы (I), которые являются антагонистами обоих рецепторов EP₂ и EP₄. Такие соединения и композиции, содержащие такие соединения, применимы для лечения рака, артрита, боли, эндометриоза, нейродегенеративного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания.

[00053] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство:



Формула (I),

где:

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

где не более двух X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t$;

кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, причем C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $=N-$, $-NR^{10}-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

каждый $R^{8'}$ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, необязательно дейтерированный алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^a_2-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c_2)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

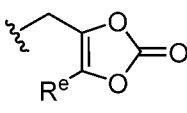
каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^c независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R^{12} выбран из H, C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы,

характеризующейся следующей формулой: , где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

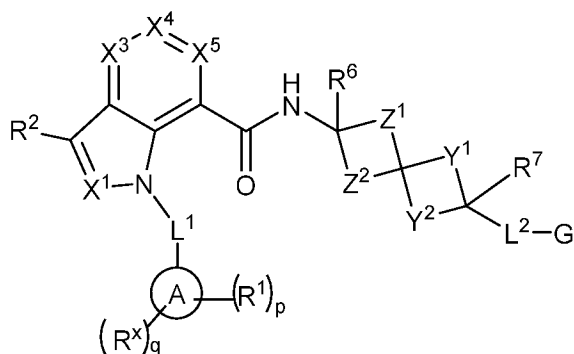
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[00054] Соединение, характеризующееся формулой (I), или фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство:



Формула (I),

где:

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

где не более двух X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t$;

кольцо A представляет собой арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, где C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца А взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из -O-, $-NR^{10}$ -, -S- и $-S(O)_2$ -, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, -CN, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или -CN;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, -CN, циклоалкил или галогеналкил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

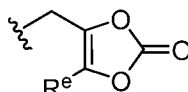
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^{a_2})_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^{a_2}-$,

L^2 представляет собой $-(CR^{c_2})_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-$ тетразол-5(4H)-он или $-C(O)NHSO_2R^d$,

R^{12} выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы,



характеризующейся следующей формулой: , где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

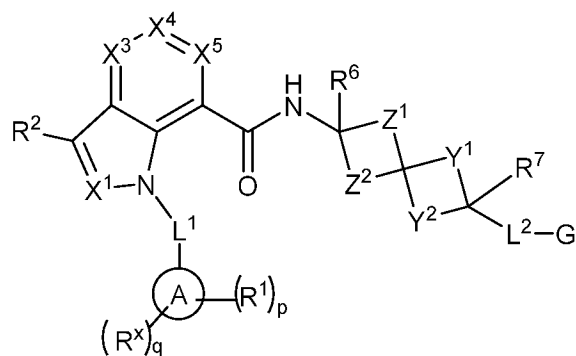
каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[00055] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство:



Формула (I),

где:

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

где не более двух X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t-$;

кольцо A представляет собой арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, где C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $-NR^{10}-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;

каждый $R^{8'}$ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$;

причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, алкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

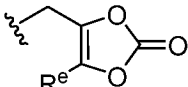
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^{a_2})_n$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^{a_2}-$;

L^2 представляет собой $-(CR^{c_2})_m$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^{12} выбран из H , C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы, характеризующейся следующей

формулой:  , где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[00056] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где t представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где m представляет собой 0 и t представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где m представляет собой 0, q представляет собой 0 и t представляет собой 1.

[00057] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где R^a представляет собой водород или дейтерий. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где R^a представляет собой водород.

[00058] Согласно определенным вариантам осуществления X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00059] Согласно определенным вариантам осуществления X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил,

гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00060] Согласно определенным вариантам осуществления один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород; и каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил, а оставшийся из R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород; и R^8 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся из R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся из R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00061] Согласно определенным вариантам осуществления X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; и R^3 , R^4 и R^5 каждый

независимо представляет собой водород или галоген. Согласно определенным вариантам осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой галоген, а другой R^3 и R^4 , если присутствует, представляет собой водород, и R^5 , если присутствует, представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления R^4 представляет собой галоген. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой галоген и R^4 и R^5 представляют собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления R^4 представляет собой галоген и R^3 и R^5 представляют собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН и не более чем один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N.

[00062] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой СН. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой СН.

[00063] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя

группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00064] Согласно определенным вариантам осуществления один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород; и R^8 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4

представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH ; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00065] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N ; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 и X^5 представляют собой CH ; R^3 представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и R^8 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH ; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 и X^5 представляют собой CH ; R^3 представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и R^8 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00066] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N ; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N , а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH . Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH ; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N , а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH .

[00067] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N ; X^3 представляет собой N ; X^4 представляет собой CR^4 и X^5 представляет собой CR^5 ; R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил,

гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой N; X^4 представляет собой СН и X^5 представляет собой СН.

[00068] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой СН; X^4 представляет собой N; X^5 представляет собой СН.

[00069] Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой N; R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой СН или N; X^3 и X^4 оба представляют собой СН и X^5 представляет собой N.

[00070] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^1 независимо представляет собой гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом

или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил; каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00071] Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила и каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, а другие переменные описаны в другом месте в настоящем изобретении. Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно дейтерированный и необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила и каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно

замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, а другие переменные описаны в другом месте в настоящем изобретении. Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, а другие переменные описаны в другом месте в настоящем изобретении. Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно дейтерированный и необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, а другие переменные описаны в другом месте в настоящем изобретении. Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой циклоалкил или арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам осуществления p представляет собой 1 и R^1 представляет собой алкокси, галогеналкокси или арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам осуществления p представляет собой 1 и R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y . Согласно определенным вариантам

осуществления кольцо А представляет собой фенил, р представляет собой 1 и R¹ представляет собой алкокси, галогеналкокси или фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y. Согласно определенным вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил, р представляет собой 1 и R¹ представляет собой фенил необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^y.

[00072] Согласно определенным вариантам осуществления q представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления q представляет собой 0 или 1. Согласно определенным вариантам осуществления m представляет собой 0, q представляет собой 0 и t представляет собой 1.

[00073] Согласно определенным вариантам осуществления R³ представляет собой водород, галоген, циано или метокси. Согласно определенным вариантам осуществления R³ представляет собой водород или галоген.

[00074] Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой -C(O)OH, -C(O)NHOH, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^d, -SO₂NHC(O)R^d, -NHC(O)NHSO₂R^d, -1*H*-тетразолил, -P(O)(OH)₂, -1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он, -тетразол-5(4*H*)-он или -C(O)NHSO₂R^d и R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой -COOH, -1*H*-тетразолил, -1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он или -тетразол-5(4*H*)-он. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой -COOH или -1*H*-тетразолил.

[00075] Согласно некоторым вариантам осуществления

X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CH;

X⁵ представляет собой N или CH;

где не более двух X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

L¹ представляет собой -(CH₂)-;

кольцо А представляет собой фенил;

каждый R¹ независимо представляет собой C₂-C₉ алкил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₉ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или -OR^{8'}, где C₂-C₉ алкил, C₂-C₉ алкенил, C₂-C₉ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y;

или два R¹ заместителя на смежных атомах кольца А взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из -O-, -NR¹⁰-, -S-

и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-OR^8$, циклоалкил, галогеналкил или $-CN$;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$ или $-(CF_2)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4*H*)-он, $-$ тетразол-5(4*H*)-он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2; и

q представляет собой 0, 1 или 2.

[00076] Согласно некоторым вариантам осуществления

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CH;

X^5 представляет собой N или CH;

при условии, что не более двух из X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

L^1 представляет собой $-(CH_2)-$;

кольцо A представляет собой фенил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_3 - C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, причем C_2 - C_9 алкил, C_3 - C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

каждый $R^{8'}$ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-OR^8$, циклоалкил, галогеналкил или $-CN$;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4*H*)-он, $-$ тетразол-5(4*H*)-он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил или циклоалкил;

m представляет собой 0;

p представляет собой 1; и

q представляет собой 0 или 1.

[00077] Согласно некоторым вариантам осуществления

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой CH;

X^5 представляет собой CH;

L^1 представляет собой $-(CH_2)-$;

кольцо A представляет собой фенил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2-C_9 алкил, C_3-C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, причем C_2-C_9 алкил, C_3-C_9 циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или двумя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического кольца, причем ароматическое кольцо необязательно замещен одним или двумя R^y ;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или $-CN$;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-OR^8$, циклоалкил, галогеналкил или $-CN$;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил или гетероциклил, причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CH_2-$;

L^2 представляет собой $-(CH_2)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OH$;

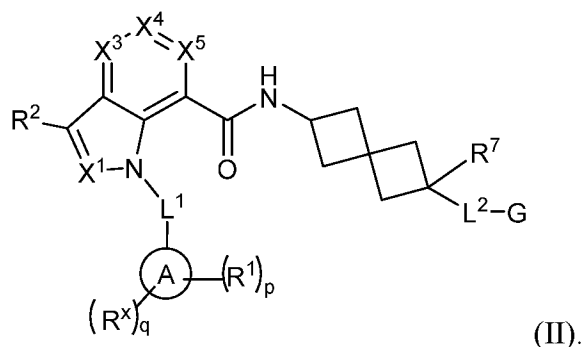
m представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2; и

q представляет собой 0 или 1.

[00078] Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил или гидроксил. Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген или алкил. Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород или дейтерий.

[00079] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, характеризующееся формулой (II):



[00080] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00081] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ; один из R^3 и R^4 представляет собой галоген, а другой из R^3 и R^4 , если присутствует, представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; R^5 , если присутствует, представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил и R^8 представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N или CR^4 ; X^5 представляет собой N или CR^5 ; один из R^3 и R^4 представляет собой галоген, а другой из R^3 и R^4 , если присутствует, представляет собой водород и R^5 представляет собой водород.

[00082] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH и не более чем один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N.

[00083] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH; один из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой N, а оставшийся из X^3 , X^4 и X^5 представляет собой CH.

[00084] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00085] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 и X^5 представляют собой CH; R^3 представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и R^8 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 и X^5 представляют собой CH; R^3 представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и R^8 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00086] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой N; X^4 представляет собой CR^4 и X^5 представляет собой CR^5 ; R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой N; X^4 и X^5 оба представляют собой CH.

[00087] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой N; X^5 представляет собой CR^5 ; R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CH; X^4 представляет собой N; X^5 представляет собой CH.

[00088] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где X^1 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^3 ; X^4 представляет собой CR^4 ; X^5 представляет собой N; R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила. Согласно определенным вариантам осуществления X^1 представляет собой CH или N; X^3 и X^4 оба представляют собой CH и X^5 представляет собой N.

[00089] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где R^1 независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил

каждый независимо необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

[00090] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где каждый R^1 независимо представляет собой гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, причем гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ; каждый R^8 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, и каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил.

[00091] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, алкил или гидроксил. Согласно определенным вариантам осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген или алкил.

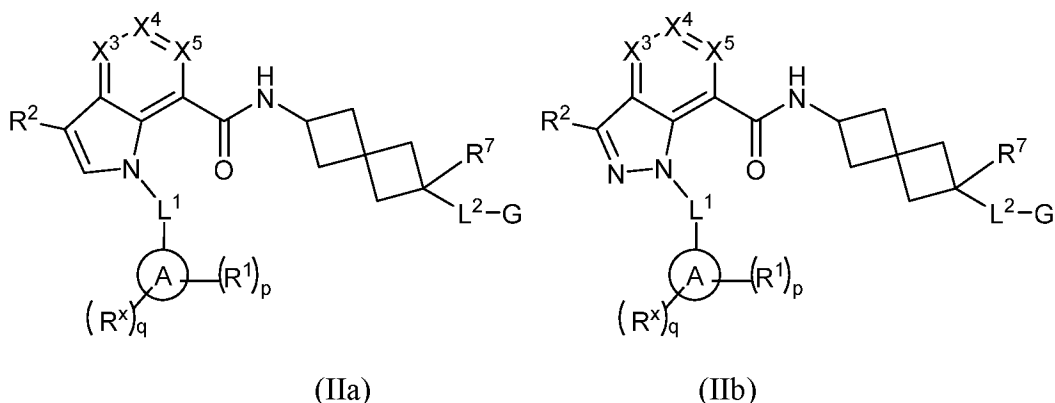
[00092] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где q представляет собой 0. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где q представляет собой 0 или 1.

[00093] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где t представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления t представляет собой 1 и q представляет собой 0

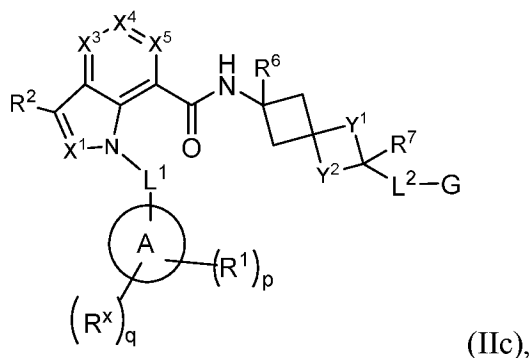
или 1. Согласно определенным вариантам осуществления t представляет собой 1 и q представляет собой 0.

[00094] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где G представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4*H*)-он, $-$ тетразол-5(4*H*)-он или $-C(O)NHSO_2R^d$ и R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (II), где G представляет собой $-COOH$, $-1H$ -тетразолил, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4*H*)-он или $-$ тетразол-5(4*H*)-он. Согласно определенным вариантам осуществления G представляет собой $-COOH$ или $-1H$ -тетразолил.

[00095] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (IIa) или (IIb):



[00096] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров, изотопный вариант или пролекарство характеризуется структурой формулы (IIc):

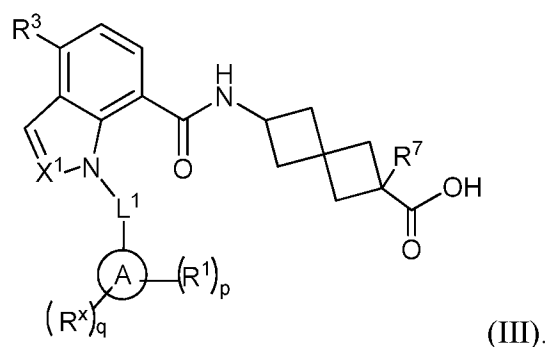


где переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II).

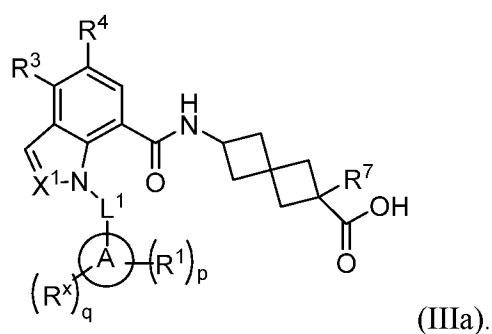
[00097] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II) или (III), где L^1 представляет собой $-CR^b_2-$; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероцикл, а другие переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II). Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II) или (III), где L^1 представляет собой $-CR^b_2-$; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный C_3-C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл с одним гетероатомом, а другие переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II). Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II) или (III), где L^1 представляет собой $-CR^b_2-$; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный C_3-C_4 циклоалкил или 4-членный гетероцикл с одним гетероатомом, а другие переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II).

[00098] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (III), где L^1 представляет собой $-CR^b_2-$; каждый R^b независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, а оставшиеся переменные представлены в другом месте в настоящем изобретении для формулы (I) или (II). Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил.

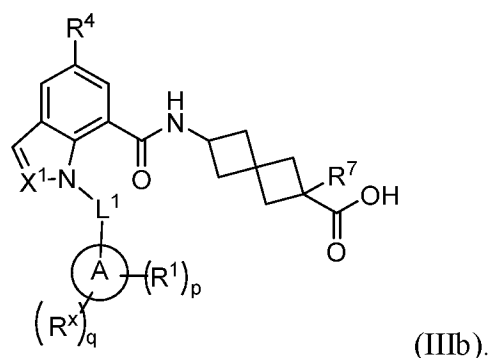
[00099] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (III):



[000100] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (IIIa):

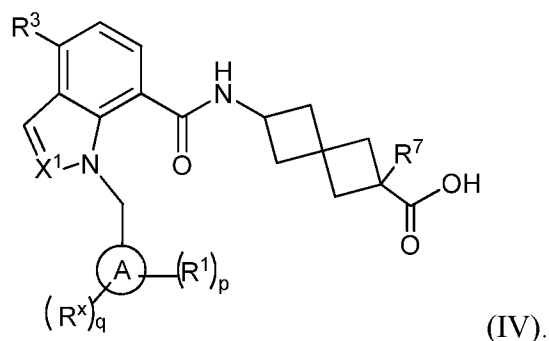


[000101] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров, изотопный вариант или пролекарство характеризуется структурой формулы (IIIb):

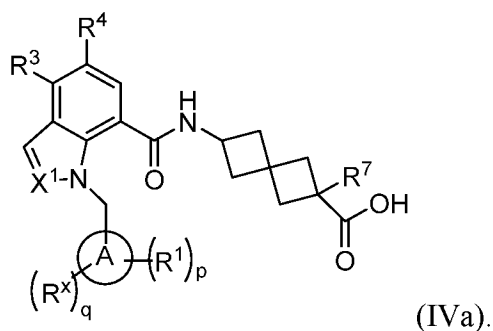


[000102] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), где t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), где q представляет собой 0 или 1 и t представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой

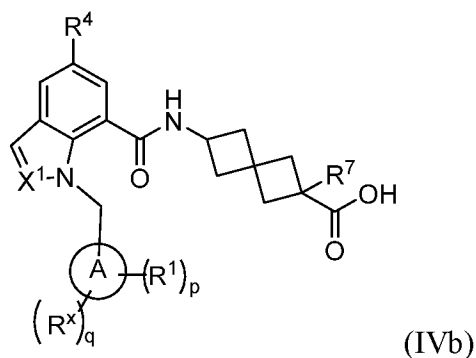
стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (IV):



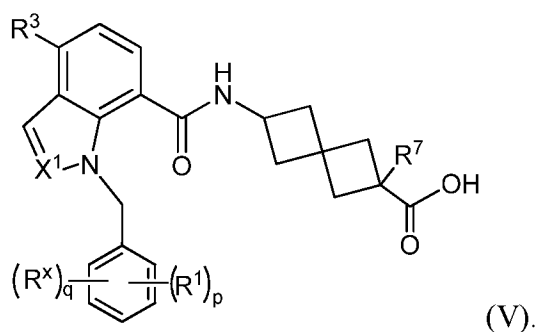
[000103] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (IVa):



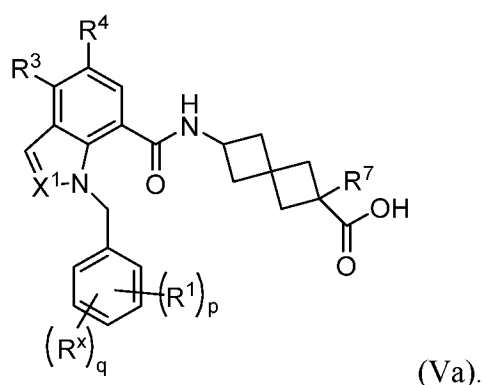
[000104] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (IV):



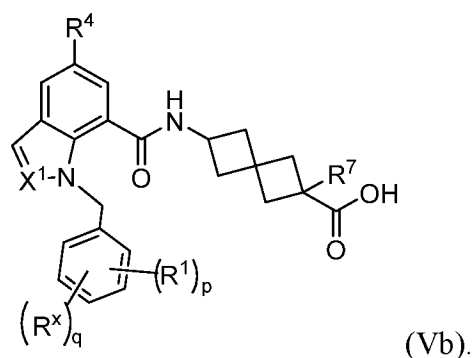
[000105] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (V):



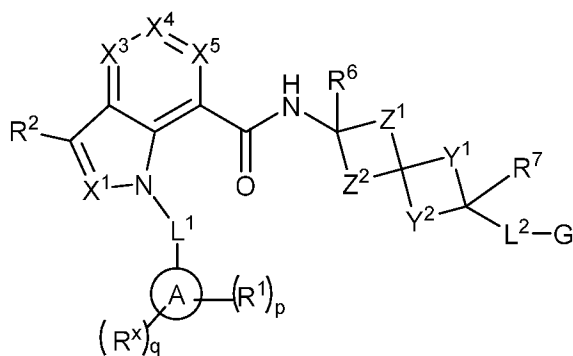
[000106] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (Va):



[000107] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство характеризуется структурой формулы (Vb):



[000108] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров, изотопные варианты или пролекарство:



Формула (I)

где:

X¹ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

X⁵ представляет собой N или CR⁵;

где не более двух X³, X⁴ и X⁵ представляют собой N;

L¹ представляет собой -(CR^b)_n;

кольцо A представляет собой арил;

каждый R¹ независимо представляет собой C₂-C₉алкил, C₂-C₉алкенил, C₂-C₉алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или -OR^{8'}, причем C₂-C₉алкил, C₂-C₉алкенил, C₂-C₉алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y;

или два R¹ заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из -O-, =N-, -NR¹⁰-, -S- и -S(O)₂-, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y;

каждый R⁸ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -CN, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R¹¹, -NR⁸C(O)OR⁹, -NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, -OC(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)R¹¹, -SR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)R¹¹, -NR⁸S(O)₂R¹¹ или -NR¹⁰S(O)₂NR⁸R⁹; причем алкил необязательно замещен -OR⁸ или -NR⁸R⁹ и причем циклоалкил и

гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^6 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

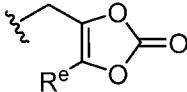
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^a_2-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^{12} выбран из H , C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы,

характеризующейся следующей формулой: , где R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклический;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[000109] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, характеризующиеся формулой (I), где:

L^1 представляет собой $-(CR^b)_n-$;

кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $=N-$, $-NR^{10}-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, необязательно дейтерированный алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклический, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^a_2-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или

два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

[000110] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлены соединения формулы (I), где соединение выбрано из:

6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 1);

(*R*_a)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S*_a)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 8);

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 2);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 3);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 9);

6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 4);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 26);

6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 5);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 37);

6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 6);

(*R_a*)-6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 7);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 10);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 65);

6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 11);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 24);

6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 12);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 51);

6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 13);

(*R_a*)-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 14);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 15);

(*R_a*)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 55);

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 16);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 47);

6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 17);

(*R_a*)-6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 18);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 19);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 46);

6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 20);

(*R_a*)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 49);

6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 21);

(*R_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 22);

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 23);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 25);

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 27);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 28);

(*R_a*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 29);

(*R_a*)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 30);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 31);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 32);

(*R_a*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 33);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 34);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 35);

(R_a) -6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 45);

6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 36);

(R_a) -6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 48);

6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a) -6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 38);

6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a) -6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 39);

6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a) -6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a) -6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 40);

6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-
 карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 41);

6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 42);

6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 43);

6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 44);

6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 50);

6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 52);

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 53);

6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 54);

6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 56);

6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 57);

6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 58);

6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 59);

6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 60);

6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 61);

6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 62);

6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 63);

6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 64);

6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 66);

6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 67);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 68);

6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 69);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 70);

6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 71);

6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 72);

6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 73);

6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 74);

6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 75);

6-(4-хлор-1-(4-(1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-((*rac*)-1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-((*rac*)-1-(диформетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 76);

6-(1-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 77);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 78);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 79);

6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 80);

6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 81);

6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 82);

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 83);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 84);

6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 85);

6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 86);

6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 87);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 88);

6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 89);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 90);

6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 91);

6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 92);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 93);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 94);

6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 95);

6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 96);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 96);

6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 97);

6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 98);

6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 99);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 100);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 101);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 105);

6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 102);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 106);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 104);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 103);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 107);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 108);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 109);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 110);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

(*R_a*)-4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

(*S_a*)-4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид (Пример 111);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 112);

(*R_a*)-6-(1-((*R*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 115);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 116);

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 127);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 127);

6-(4-фтор-1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 117);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 128);

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 128);

6-(1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 118);

(*R_a*)-6-(1-((*R*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 129);

(*S_a*)-6-(1-((*S*))-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 129);

6-(4-фтор-1-(1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 119);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 120);

(*R_a*)-6-(1-((*R*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 121);

(*R_a*)-6-(1-((*R*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 130);

(*S_a*)-6-(1-((*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 130);

6-(4-хлор-1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*))-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 122);

(R_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((*pau*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((rac)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 123);

(R_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((rac)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 124);

(R_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 131);

(S_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 131);

6-(1-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((*p**cu*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 133);

(R_a)-6-(1-((R)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((S)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((R)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((S)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((*pau*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((*pau*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 134);

(R_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 135);

6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 136);

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 137);

2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 138);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 139);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 140);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 141);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 142);

2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 143);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 144);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 145);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 146);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 147);

(*S_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 148);

2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 149);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 150);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 151);

(*S_a*)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 152);

6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 153);

6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 154);

6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 155);

6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 156);

6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 157);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 158);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 159);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 160);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 161);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 162);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 163);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 164);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 165);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 166);

6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 167);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 168);

(*R_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 169);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 170);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171);

6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 172);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 173);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 175);

6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 176).

[000111] В настоящем изобретении рассматривали любую комбинацию групп, описанных выше для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители

выбирались специалистом настоящей области техники с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

[000112] Соединения по настоящему раскрытию могут содержать один или более стереогенных центров и, таким образом, встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, энантимерно обогащенных смесей, простых энантиомеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей. Соединения по настоящему раскрытию могут, или по природе стереогенных центров или путем ограниченного вращения, присутствовать в форме изомеров (например, энантиомеров, диастереомеров).

[000113] Также будет отмечено, что если присутствует два или более стереогенных центра в соединениях по настоящему раскрытию, часто будут возможны несколько диастереомеров и энантиомеров приведенных в пример структур. Предусмотрено, что чистые стереоизомеры, чистые диастереомеры, чистые энантиомеры и их смеси находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Если соединения содержат стереохимию, соединения назывались '*(рацемические)*' или «*рац*», если стереоизомеры не были разделены, и '*(R)*' или '*(S)*', если стереоизомеры были расщеплены. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения содержат осевую хиральность, в частности в случае соединений, содержащих спироциклический [3.3]гептан. Они также были обозначены как или '*(R_a)*', или '*(S_a)*', если простой стереоизомер, где '*a*' означает осевую хиральность.

[000114] Все изомеры, являются ли они разделенными, чистыми, частично чистыми или в рацемической смеси, соединений по настоящему раскрытию охватываются в пределах объема настоящего раскрытия. Очистка указанных изомеров и разделение указанных изомерных смесей может быть выполнена различными способами. Например, диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные изомеры хроматографическими процессами или кристаллизацией, и рацематы могут быть разделены на соответственные энантиомеры или хроматографическими процессами на хиральных фазах, или расщеплением.

[000115] Соединения по настоящему раскрытию включают в себя все цис, транс, син, анти, находящиеся с разных сторон (E) и с одной (Z) изомеры, а также их смеси. Соединения по настоящему раскрытию также могут быть представлены во многих таутомерных формах, в таких случаях настоящее раскрытие точно включает в себя все таутомерные формы описанных в настоящем изобретении соединений, даже несмотря на то, что может быть представлена только простая таутомерная форма. Кроме того, если термин, используемый в настоящем раскрытии, охватывает группу, которая таутомеризирует, все таутомерные формы прямо включены в этот термин. Например, гидроксизамещенный гетероарил

включает в себя 2-гидроксипиридин, а также 2-пиридон, 1-гидроксиизохинолин, а также 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин, и т. п. Все такие изомерные формы таких соединений прямо включены в настоящее раскрытие.

[000116] Соединение по настоящему раскрытию включает в себя сами соединения, а также их соли, сольват, соли сольвата и их пролекарства, если применимо. Соли в целях настоящего раскрытия предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему раскрытию. Соли, которые сами по себе не подходят для фармацевтических применений, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений по настоящему раскрытию, также включены. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженным заместителем (например, амино) на соединении, описанном в настоящем изобретении. Подходящие анионы включают в себя хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат и ацетат. Подобным образом, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженным заместителем (например, карбоксилатом) на соединении, описанном в настоящем изобретении. Подходящие катионы включают в себя ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония.

[000117] Используемые в настоящем описании «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным, где исходное соединение модифицировано образованием его кислотных 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. Если соединение по настоящему раскрытию является основным, фармацевтически приемлемые соли включают в себя не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, такие не токсичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, сульфоновая, серная, сульфамовая, фосфорная, азотная и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, нафталиндисульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, этандисульфоновая, камфорсульфоновая, глюконовая, миндальная, муциновая, пантотеновая, щавелевая, изетиновая и т. п.

[000118] Если соединение по настоящему раскрытию является кислотным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых не токсичных оснований, включая неорганические и органические основания. Такие соли, которые могут быть получены, включают в себя 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.

[000119] Перечни подходящих солей могут быть представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th 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 включен в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

[000120] Сольваты в контексте настоящего раскрытия обозначены как такие формы соединений по настоящему раскрытию, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии путем стехиометрической координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой специфическую форму сольватов, в которых координация происходит с водой. Образование сольватов описано более подробно в «Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry»; Reichardt, C. and Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978-3-527-32473-6], содержимое которого включено в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

[000121] Настоящее раскрытие также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений по настоящему раскрытию, радиоактивные или нет. Подразумевается, что изотопный вариант соединения по настоящему раскрытию означает соединение, в котором по меньшей мере один атом в соединении по настоящему раскрытию был обменян на другой атом с тем же атомным числом, но с другой атомной массой, чем атомная масса, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему раскрытию, представляют собой 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 по настоящему раскрытию, особенно те, в которые включен один или более радиоактивных изотопов, могут быть преимущественными, например, для оценки механизма действия или распределения активного соединения в организме. Соединения, помеченные ^3H , ^{14}C и/или ^{18}F изотопами, являются подходящими для этой цели. Кроме того, включение изотопов, например, дейтерия, может привести к конкретным терапевтическим преимуществам как

последствию большей метаболической стабильности соединения, например, продлению периода полураспада в организме или снижению требуемой активной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления атомы водорода описанных в настоящем изобретении соединений могут быть заменены атомами дейтерия. Согласно определенным вариантам осуществления «дейтерированный», что применимо к химической группе и если не отмечено иное, относится к химической группе, которая является изотопно-обогащенной дейтерием в количестве, значительно большем, чем его встречаемость в природе. Изотопные варианты соединений по настоящему раскрытию могут быть получены различными способами, включая, например, способы, описанные ниже, и в рабочих примерах с применением соответствующих изотопных модификаций конкретных реагентов и/или исходных соединений по настоящему изобретению.

[000122] Настоящее раскрытие включает в себя в пределах своего объема пролекарства соединений формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va). Пролекарства обычно представляют собой прекурсоры лекарственных средств, которые после введения субъекту превращались в активные или более активные виды при помощи некоторых процессов, таких как превращение путем химического гидролиза или метаболическим путем. Таким образом, в способах лечения по настоящему раскрытию термины «введение» или «осуществление введения» соединения должны охватывать лечение различных состояний, описанных с конкретно раскрытым соединением, или с соединением, которое может быть конкретно не раскрыто, которое превращается в конкретное соединение *in vivo* после введения пациенту. Процедуры для выбора и получения подходящих производных пролекарства описанных, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Amsterdam, NL). Примеры пролекарств включают в себя сложные C₁-C₆ алкиловые эфиры группы карбоновой кислоты, которые после введения субъекту способны обеспечивать активные соединения.

С. Составы

[000123] Предусмотрено, что используемый в настоящем изобретении термин «фармацевтическая композиция» охватывает продукт, содержащий активный(ые) ингредиент(ы) и инертный(ые) ингредиент(ы), которые составляют носитель, а также любой продукт, что возникает в результате, прямо или косвенно, комбинации, комплексообразования или объединения любых двух или более ингредиентов, или в результате распада одного или более ингредиентов или от других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию охватывают любую композицию, образованную

смешиванием соединения по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или соли сольвата и фармацевтически приемлемого носителя.

[000124] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю или вспомогательному веществу, которое может быть введено пациенту вместе с соединением по настоящему раскрытию или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, солью сольвата или пролекарством, и которое не уничтожает его фармакологическую активность и является не токсичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

[000125] Вводимое количество зависит от состава соединения, пути введения и т. п. и обычно эмпирически установлено, и вариации обязательно будут встречаться в зависимости от цели, хозяина и пути введения, и т. п. Обычно количество активного соединения в стандартной дозе препарата может варьировать или отрегулировано от приблизительно 1 миллиграмма (мг) до приблизительно 100 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг согласно конкретному применению. В целях удобства общая суточная дозировка может быть разделена и введена частями в течение суток.

[000126] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию для инъекции включают в себя фармацевтически приемлемые стерильные водные или не водные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для преобразования в стерильные инъекционные растворы или дисперсии прямо перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[000127] Эти фармацевтические композиции могут также содержать вспомогательные вещества, 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 в композиции изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т. п. Длительная абсорбция инъецируемой фармацевтической формы может быть вызвана включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат

алюминия и желатин. Соединения могут быть включены в системы медленного высвобождения или системы направленной доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы. Такие составы могут обеспечивать более эффективное распределение соединений.

[000128] Фармацевтические композиции, которые являются инъекруемыми составами, могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

[000129] Твердые лекарственные формы рассматриваемых фармацевтических композиций для перорального введения 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 дикальция фосфат и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь, c) увлажняющими средствами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение средствами, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими 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.

[000130] Твердые фармацевтические композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т. п.

[000131] Твердые лекарственные формы указанных фармацевтических композиций таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие фармацевтические покрытия. Они необязательно могут содержать придающие непрозрачность средства и также могут быть в виде состава, в котором они высвобождают только активный(ые)

ингредиент(ы) или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих фармацевтических композиций, которые можно использовать, включают в себя полимерные вещества и воски.

[000132] Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме, если необходимо, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

[000133] Жидкие лекарственные формы указанных фармацевтических композиций для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, как правило, 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, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси.

[000134] Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут также включать в себя вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[000135] Суспензии указанных соединений, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[000136] Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождают активное соединение.

[000137] Лекарственные формы для местного введения соединения или фармацевтической композиции по настоящему раскрытию включают в себя порошки, пластыри, спреи, мази и ингалянты. Активное соединение смешивали в стерильных условиях с фармацевтически

приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[000138] Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть, например, введены перорально, парентерально (например, подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутриочаговой и внутрочерепной инъекцией или методиками вливаниями), ингаляционным распылением, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально, при помощи вживленного резервуара, путем инъекции, подкожно, внутритуморально, внутрибрюшинно, трансмукозально или в виде офтальмологического препарата с диапазоном доз от приблизительно 0,01 миллиграмм на килограмм (мг/кг) до приблизительно 1000 мг/кг (например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг) каждые 4 - 120 часов или согласно требованиям конкретного лекарственного средства, лекарственной формы и/или пути введения. Взаимоотношение дозировок для животных и людей (на основе миллиграмм на метр квадратный поверхности тела) описано у Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966). Площадь поверхности тела может быть приблизительно определена исходя из роста и веса пациента. См., например, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). Согласно определенным вариантам осуществления композиции вводили перорально или при помощи инъекции. В способах по настоящему изобретению рассматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения требуемого или установленного эффекта. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию будут введены от приблизительно 1 до приблизительно 6 раз в сутки или альтернативно в виде непрерывного вливания. Такое введение может быть использовано в виде длительной или интенсивной терапии.

[000139] Могут быть необходимы более низкие или более высокие дозы, чем перечисленные выше. Конкретные дозировки и режимы лечения любого конкретного пациента будут зависеть от различных факторов, включая активность используемого конкретного соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, комбинация лекарственного средства, тяжесть и течение заболевания, состояние или симптомы, предрасположенность пациента к заболеванию и оценку лечащего врача.

[000140] Лекарственные формы включают в себя от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 2000 мг (включая от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,01 мг до

приблизительно 250 мг) соединения любой из формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), как определено в любом месте настоящего описания. Лекарственные формы дополнительно могут включать в себя фармацевтически приемлемый носитель и/или дополнительное терапевтическое средство.

[000141] Соответствующие уровни дозировки могут быть определены любым подходящим способом. Предпочтительно, активное вещество вводили с частотой 1 - 4 раза в сутки для местного введения, или менее часто при использовании системы доставки лекарственного средства. Тем не менее, точные уровни дозировки и период введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему раскрытию могут варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, что является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и пути введения без непереносимой токсичности по отношению к пациенту. В определенных случаях дозировки могут отклоняться от заявленных количеств, в частности в зависимости от возраста, пола, массы тела, питания и общего состояния здоровья пациента, пути введения, конкретного ответа на активный ингредиент, природы получения и времени или интервала, в течение которого проводят введение. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно управлять менее чем вышеуказанным минимальным количеством, тогда как в других случаях указанный верхний предел может быть превышен. В случаях введения больших количеств может быть целесообразно их разделять на множество отдельных доз, распределенных в течение суток.

D. Комбинированная терапия

[000142] В соответствии с одним аспектом соединения по настоящему раскрытию можно вводить совместно с одним или более дополнительными средствами, применяемыми для лечения рака. Дополнительные средства включают без ограничения: алкилирующие средства, такие как циклофосфамид, хлорамбуцил, меклорэтамин, 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; гормональные терапевтические средства, такие как тамоксифен; ингибиторы ароматазы, такие как бикалутамид, анастрозол, экземестан или летрозол; ингибиторы передачи сигналов, такие как иматиниб (ингибитор тирозинкиназы; Gleevec), гефитиниб (ингибитор EGFR; Iressa) или эрлотиниб (рецептор TKI, который действует на EGFR; Tarceva); моноклональные

антитела, такие как трастузумаб, пертузумаб, инотузумаб или озогамицины, а также их конъюгаты антитело-лекарственное средство, такие как адо-трастузумаб эмтанзин; антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб, сорафениб (тирозинкиназа), пазопаниб или сунитиниб (ингибитор рецепторной тирозинкиназы); тивозаниб, акситиниб и цедираниб; модификаторы биологического ответа, такие как интерферон-альфа; ингибиторы топоизомеразы, такие как камптотецины (в том числе иринотекан и топотекан), амсакрин, этопозид, этопозид фосфат или тенипозид; антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, сабарубицин, акларубицин, карубицин и валрубицин; другие цитотоксические средства, такие как актиномицин, блеомицин, пликамицин или митомицин; ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, темсиролимуc и эверолимуc; активаторы STING, такие как ADU-S100 и MK-1454; ингибиторы IDO, такие как эпакадостат, индоксимод или BMS-986205; и терапию антителами, такую как терапия антителами к CTLA4, терапия антителами к PD-L1 и терапия антителами к PD-1.

[000143] «Антитело к CTLA4» или «антитело против CTLA4» относится к антителу или антителам, направленным против антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA4). Иллюстративные антитела включают без ограничения антитела, которые являются антагонистами CTLA4 или антителами против CTLA4, как изложено в патентах США №№ 8685394 и 8709417. В некоторых вариантах осуществления антитела включают ипилимумаб (YERVOY®, Bristol-Myers Squibb) и CP-675206 (тремелиумаб, Pfizer). В конкретном варианте осуществления антитело представляет собой ипилимумаб.

[000144] «Антитело к PD-L1» или «антитело против PD-L1» относится к антителу, направленному на лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1). Иллюстративные антитела включают без ограничения антитела, изложенные в патентах США №№ 8217149, 8383796, 8552154 и 8617546. Некоторые варианты осуществления антитела включают авелумаб (Merck KGaA/Pfizer), дурвалумаб (AstraZeneca) и атезолизумаб (TECENTRIQ®, Roche). В соответствии с конкретным вариантом осуществления антитело представляет собой атезолизумаб.

[000145] «Антитело к PD-1» или «антитело против PD-1» относится к антителу, направленному на белок запрограммированной смерти 1 (PD-1). Иллюстративные антитела включают без ограничения антитела, изложенные в патентах США 7029674, 7488802, 7521051, 8008449, 8354509, 8617546 и 8709417. Конкретные варианты осуществления антитела включают ниволумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb) и пембролизумаб (KEYTRUDA®, Merck).

[000146] Термины «антитело» и «антитела», используемые в данном документе, включают все типы иммуноглобулинов, в том числе IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, или их фрагменты, которые могут быть подходящими для медицинских применений, раскрываемых в данном документе. Антитела могут быть моноклональными или поликлональными и могут происходить из любого вида, в том числе, например, мыши, крысы, кролика, лошади или человека. Фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с белком или эпитопом, например CTLA4, PD-L1 или PD-1, связанные антителом, используемым в настоящем раскрытии, включены в объем термина «антитело». Антитела могут быть химерными или гуманизированными, особенно когда они используются в терапевтических целях. Антитела и фрагменты антител могут быть получены или приготовлены с использованием различных способов.

[000147] В соответствии с определенными вариантами осуществления дополнительные средства можно вводить отдельно от соединений по настоящему раскрытию в виде части режима многократных доз (например, последовательно или по разным перекрывающимся схемам с введением одного или более соединений Формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va). В соответствии с другими вариантами осуществления эти средства могут представлять собой часть одной лекарственной формы, смешанной вместе с соединениями по настоящему раскрытию в одной композиции. В соответствии с еще одним вариантом осуществления эти средства можно вводить в виде отдельной дозы, которую вводят примерно в то же время, что и одно или более соединений Формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va) (например, одновременно с введением одного или более соединений любой из Формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va)). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно из терапевтических средств в комбинированной терапии вводят с использованием того же режима введения (доза, частота и продолжительность лечения), который обычно используется, когда средство используется в качестве монотерапии для лечения того же вида рака. В соответствии с другими вариантами осуществления пациент получает меньшее общее количество по меньшей мере одного из терапевтических средств в комбинированной терапии, чем когда средство используется в качестве монотерапии, например, меньшие дозы, менее частые дозы и/или более короткая продолжительность лечения.

[000148] Когда композиции по настоящему изобретению включают комбинацию соединения формул, описанных в данном документе, и одного или более дополнительных средств, как соединение, так и дополнительное средство могут присутствовать при уровнях дозы от приблизительно 1 до 100%, а более предпочтительно между от приблизительно 5 до 95% дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии.

Е. Оценка активности соединений

[000149] Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для исследования соединений с целью выявления тех, которые обладают биологической активностью в качестве модуляторов рецепторов EP₂ и EP₄ или в качестве антагонистов рецепторов EP₂ и EP₄.

[000150] Анализ in vitro: Соединения в настоящем раскрытии исследовали в анализе функционального переноса кальция с использованием стабильно трансфицированных клеток HEK293. Клетки, трансфицированные EP₁, EP₂, EP₃ и EP₄, приобретали в Eurofins Discovery Services (Сент-Чарльз, Миссури). К каждому подтипу рецептора добавляли дополнительный неизбирательный G-белок для того, чтобы связать вышеупомянутый рецептор с путем передачи сигнала с участием кальция. Используемая исходная клеточная линия также экспрессирует новый вариант клитина, активируемого кальцием фотобелка, для обеспечения чувствительного люминесцентного обнаружения. Вкратце, клетки высевали из расчета 50000 клеток/лунка в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном. Посеянные клетки оставляли на 30 мин. при комнатной температуре перед переносом в увлажненный инкубатор с температурой 37 °C и 5% CO₂ на 18-24 ч. Буфер для анализа (HBSS с 20 mM HEPES) и загрузочный буфер (буфер для анализа плюс 10 мкМ коэленстеразин) готовили в день проведения анализа. Анализы выполняли путем аспирации среды из аналитического планшета и однократной промывки аналитическим буфером, затем замены загрузочным буфером, и оставляли клетки инкубироваться в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Соединения получали в буфере для анализа при 3-кратной конечной концентрации в несвязывающих планшетах. Соединения добавляли в планшеты для клетками и инкубировали 30 мин. при комнатной температуре. Лиганд простагноидного рецептора PGE₂ получали при 4-кратном разбавлении для конечной концентрации 10 нМ. Планшеты обрабатывали на Flexstation™ с использованием протокола интегральной люминесценции 100 мс в общей сложности в течение 60 сек с добавлением лиганда через 15 сек. Данные получали на основании относительных световых единиц, измеряемых по площади под кривой.

Таблица 1: Данные о переносе кальция против EP₂ и EP₄ для описанных примеров

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
1	34	< 1
2	30	< 1
3	< 25	< 1

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
4	< 25	17
5	< 25	< 1
6	32	< 1
7	< 25	< 1
8	43	< 1
9	< 25	< 1
10	< 25	< 1
11	70	< 1
12	< 25	< 1
13	39	< 1
14	< 25	< 1
15	< 25	< 1
16	< 25	< 1
17	< 25	7
18	34	< 1
19	< 25	< 1
20	< 25	< 1
21	51	1
22	78	< 1
23	60	1
24	100	2
25	<25	< 1
26	34	< 1
27	45	< 1
28	84	4
29	76	32
30	39	36
31	44	< 1
32	< 25	< 1
33	< 25	3
34	< 25	< 1
35	34	< 1

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
36	72	<1
37	70	<1
38	<25	<1
39	46	<1
40	<25	<1
41	95	<1
42	37	<1
43	<25	<1
44	30	<1
45	62	< 1
46	88	< 1
47	79	<1
48	27	<1
49	<25	<1
50	67	<1
51	<25	<1
52	<25	<1
53	<25	<1
54	43	<1
55	46	<1
56	76	<1
57	99	<1
58	95	2,4
59	51	2,5
60	40	<1
61	<25	<1
62	54	<1
63	90	<1
64	48	<1
65	43	3,0
66	<25	<1
67	100	6,6

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
68	<25	<1
69	33	2,2
70	<25	<1
71	94	<1
72	<25	4,1
73	71	1,3
74	<25	1,2
75	<25	1,4
76	56	<1
77	71	<1
78	99	4,4
79	<25	<1
80	55	1,1
81	<25	<1
82	<25	<1
83	<25	<1
84	<25	<1
85	30	<1
86	36	1,8
87	65	3,8
88	29	<1
89	97	1,3
90	57	<1
91	59	<1
92	<25	<1
93	28	11
94	<25	<1
95	83	9,0
96	<25	<1
97	60	<1
98	42	<1
99	45	<1

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
100	91	<1
101	44	<1
102	81	8,9
103	<25	<1
104	<25	<1
105	<25	<1
106	<25	<1
107	33	<1
108	<25	<1
109	<25	5,2
110	<25	<1
111	38	1,2
112	<25	1,8
113	<25	1,3
114	57	5,5
115	69	2,9
116	<25	2,8
117	87	14
118	31	2,6
119	59	3,8
120	<25	11
121	<25	6,6
122	<25	4,7
123	60	12
124	<25	3,9
125	<25	<1
126	<25	<1
127	<25	1,2
128	<25	1,9
129	61	3,0
130	<25	<1
131	<25	<1

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
132	<25	2,2
133	65	<1
134	<25	1,3
135	<25	<1
136	<25	<1
137	64	3,2
138	25	<1
139	<25	<1
140	<25	<1
141	<25	3,8
142	40	17,3
143	35	<1
144	<25	<1
145	100	<1
146	82	<1
147	<25	<1
148	<25	1,4
149	38	<1
150	61	<1
151	<25	<1
152	49	<1
153	95	<1
154	<25	2,8
155	44	2,6
156	<25	<1
157	<25	<1
158	64	<1
159	65	<1
160	56	4,0
161	63	<1
162	52	1,2
163	30	<1

Пример	IC ₅₀ в анализе EP ₂ Ca ²⁺ -переноса (нМ)	IC ₅₀ в анализе EP ₄ Ca ²⁺ -переноса (нМ)
164	<25	<1
165	<25	1,0
166	26	3,9
167	41	3,5
168	28	1,2
169	63	1,5
170	<25	5,1
171	<25	1,4
172	<25	2,1
173	<25	7,2
174	<25	6,4
175	<25	5,6
176	<25	2,9

[000151] В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC₅₀ в анализе EP₂ Ca²⁺-переноса менее 50 нМ и IC₅₀ в анализе EP₄ Ca²⁺-переноса менее 10 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC₅₀ в анализе EP₂ Ca²⁺-переноса менее 50 нМ и IC₅₀ в анализе EP₄ Ca²⁺-переноса менее 1 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC₅₀ в анализе EP₂ Ca²⁺-переноса менее 25 нМ и IC₅₀ в анализе EP₄ Ca²⁺-переноса менее 10 нМ. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, имеют IC₅₀ в анализе EP₂ Ca²⁺-переноса менее 25 нМ и IC₅₀ в анализе EP₄ Ca²⁺-переноса менее 1 нМ.

[000152] Оценка эффективности в сингенной модели карциномы толстой кишки CT26 у мышей: соединение Формулы (I), обозначаемое как Соединение А, оценивали и сравнивали с Соединением В, внутренним селективным антагонистом EP₄, в отношении эффективности в модели карциномы толстой кишки CT26 у мышей.

[000153] **Культивирование клеток:** клетки CT26 получали из Американской типовой культуры тканей (№ CRL-2638 в каталоге ATCC). Клетки быстро размораживали при 37 °С, помещали в RPMI-1640 с 10% FBS и пассировали каждые 3 суток. Клетки размножали как минимум в течение 3 пассажей и собирали через 2 суток после последнего пассажа при 50%

конфлюэнтности для имплантации клеток. Клетки собирали для имплантации, промывали в DPBS, ресуспендировали в DPBS при концентрации 20×10^6 клеток/мл и помещали на лед.

[000154] Имплантация: самкам мышей Balb-c в возрасте семи-восьми недель из Harlan Laboratories давали акклиматизироваться в течение 1 недели перед имплантацией клеток. Левый бок каждого животного брили за 3 суток до инъекции клеток. Собранные клетки СТ26 осторожно вращали и ресуспендировали с помощью пипетки перед каждой инъекцией. Пятьдесят микролитров клеточной суспензии, содержащей клетки 1×10^6 , вводили подкожно в левый бок каждого животного. Опухоли измеряли штангенциркулем на 10-е сутки и рандомизировали на две группы по $n = 10$ животных со средним размером опухоли 93 мм^3 . Расчет объема производили по формуле: $(\text{ширина}^2 * \text{длина})/2$.

[000155] Обработка лекарственными средствами: животных со средним размером опухоли 93 мм^3 разделяли на группы Соединения А или Соединения В с $n = 10$ на группу. Метилцеллюлозу (сР 400; Sigma) использовали в качестве носителя и готовили из расчета 0,5% масс./об. в стерильной воде. Соединение А готовили в 0,5% метилцеллюлозе в концентрации 5 мг/мл. Животным вводили перорально, два раза в сутки 10 мл/кг носителя, 50 мг/кг Соединения А или 30 мг/кг Соединения В. Мышей взвешивали каждые 3 суток для учета корректировки объема дозы. Введение начинали на 10-е сутки после имплантации и продолжали в течение 14 суток, после чего животных умерщвляли.

[000156] Измерения объема опухоли: Начиная с 10-х суток, опухоли измеряли каждые 2-3 суток в течение 14 суток с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем по формуле: $(\text{ширина}^2 * \text{длина})/2$. Данные представляли в виде графика в Prism (GraphPad). Исследование завершали, когда опухоли в группе обработки носителем достигали среднего размера $\sim 1500 \text{ мм}^3$ и животных умерщвляли.

[000157] Статистический анализ: статистический анализ выполняли в Prism с использованием t-критерия или двухфакторного дисперсионного анализа, при необходимости. При этом * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

[000158] Результаты: Мыши, несущие опухоль СТ26, обрабатываемые 50 мг/кг двойного антагониста EP2/4 Соединения А (перорально, два раза в сутки) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p = 0,02$ на основе однофакторного дисперсионного анализа) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем или Соединением В (Фиг. 1). Лепестковые диаграммы (Фиг. 2А-С) также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста у отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых Соединением А в течение 14 суток. Через 14 суток после введения Соединения А или Соединения В животных умерщвляли, взвешивали опухоли и рассчитывали повышение объема опухоли в процентах. Мыши,

обрабатываемые 50 мг/кг Соединения А в течение 14 суток, имели статистически значимое ($p < 0,05$) 2-кратное снижение массы опухоли и статистически значимое ($p < 0,05$) 1,8-кратное снижение объема опухоли в процентах по сравнению с мышами, несущими опухоль СТ26, обрабатываемыми носителем или Соединением В. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM для $n = 10$ животных/группа.

[000159] Другое соединение Формулы (I), обозначенное как Соединение А-1, также оценивали в сингенной модели карциномы толстой кишки СТ26 у мышей с использованием той же процедуры, за исключением того, что исходный средний размер опухоли составлял 163 мм³. Соединение А-1 готовили в 0,5% метилцеллюлозе в концентрации 3 мг/мл. Животным вводили перорально, два раза в сутки 10 мл/кг носителя, 30 мг/кг Соединения А-1 или 30 мг/кг соединения В. Мыши, несущие опухоль СТ26, обработанные 30 мг/кг Соединения А-1 (перорально, два раза в сутки) в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p = 0,008$ на основании однофакторного дисперсионного анализа) снижение размера опухоли по сравнению с животными, обрабатываемыми носителем, а также к улучшенному снижению опухолевого роста по сравнению животными, обрабатываемыми Соединением В (30 мг/кг, перорально, один раз в двое суток) (Фиг. 3). Лепестковые диаграммы (Фиг. 4А-С) также демонстрируют значительное ингибирование опухолевого роста у отдельных мышей, несущих опухоль СТ26, обрабатываемых Соединением А-1 в течение 14 суток. Через 14 суток после введения Соединения А-1 или Соединения В животных умерщвляли, взвешивали опухоли и рассчитывали повышение объема опухоли в процентах. Мыши, обрабатываемые 30 мг/кг Соединения А-1 в течение 14 суток, демонстрировали статистически значимое ($p < 0,03$) снижение массы опухоли в 2,2 раза и снижение массы опухоли в 1,5 раза по сравнению с носителем и Соединением В соответственно. Процент повышения объема опухоли также было значительно снижался ($p < 0,009$, однофакторный дисперсионный анализ) у животных, обрабатываемых соединением А-1, с 2,57-кратным и 1,5-кратным снижением процента объема опухоли по сравнению с мышами с опухолью СТ26, обрабатываемыми носителем или Соединением В соответственно. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM для $n = 10$ животных/группа.

[000160] Анализ дифференцировки дендритных клеток (DC): соединение Формулы (I), обозначенное как Соединение А, оценивали в анализе дифференцировки DC и сравнивали с внутренним селективным антагонистом EP₄, Соединением В.

[000161] Кровь здоровых добровольцев приобретали в банке крови Сан-Диего. PBMC выделяли с использованием градиента фиколла (VWR International; № в кат. 95021-205).

Моноциты выделяли из PBMC с использованием CD14-гранул (Miltenyi; № в кат. 130-050-201) в соответствии с инструкциями производителя.

[000162] Клетки CD14⁺ высевали из расчета $1,5 \times 10^6$ клеток/лунка в 12-луночный планшет в 1,5 мл среды (среда RPMI 1640 (Gibco, № в кат. 11875-093) с добавлением: 50 мкМ 2-меркаптоэтанола (Sigma, № в кат. M7522), 5 мл HEPES, исходный раствор представлял собой 100× (1M) (Thermo Fisher, № в кат. 15630080), 5 мл пенициллина, стрептомицина, L-глутамина, исходный раствор представлял собой 100× (Thermo Fisher, № в кат. 10378016) и 10% инактивированной нагреванием FCS (Invitrogen; 10082-147)). На 2-е сутки культивирования в контрольную лунку добавляли только DMSO. В отдельную контрольную лунку добавляли в конечной концентрации 30 нМ (Sigma Aldrich, № в кат. P6532) только контроль простагландином E₂ (PGE₂). Дозозависимый двойной антагонист EP2/4 (Соединение А) и селективный к EP4 антагонист (Соединение В) добавляли к культурам плюс совместно с PGE₂ в концентрации 30 нМ. Конечная концентрация DMSO в соединении составляла 0,1%, и 0,1% DMSO использовали в качестве контроля носителем. 50 нг/мл IL-4 (R&D Systems, № 204-IL-050/CF) и 20 нг/мл GM-CSF (R&D Systems; № 215-GM-050 / CF) добавляли к клеткам на 0-е и 2-е сутки культивирования. Клетки инкубировали в инкубаторе при 37 °C/5% CO₂. Незрелые дендритные клетки (DC) собирали на 5-е сутки культивирования и анализировали в отношении экспрессии антигена на клеточной поверхности с помощью проточной цитометрии.

[000163] DC собирали и окрашивали, используя следующие антитела, все из которых приобретали в BD Biosciences: изотипический контроль, конъюгированный с флуоресцеинизотиоцианатом (№ в кат. 555748); изотипический контроль, конъюгированный с R-фикоэритрином (PE) (№ в кат. 559320); CD1a-FITC (№ в кат. 555806); CD16-PE (№ в кат. 62293); CD163-PE (№ в кат. 556018). Клетки инкубировали с антителами в течение 20 мин. на льду в темноте и 3 раза промывали PBS/10% FCS при 2000 об./мин. в течение 2 мин. После последней промывки клетки фиксировали с использованием 2% PFA/PBS и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием Accuri C6 (Accuri). Данные анализировали с использованием программного обеспечения CFlowPlus (Accuri).

[000164] PGE₂ вызывал снижение CD1a⁺/CD16⁺ DC, и этот уровень принимали за 0%. Уровень в отсутствие PGE₂ (с контролем DMSO) принимали за 100%. CD163 представляет собой маркер макрофагов M2, который активируется PGE₂. Для анализа клеток CD163⁺ уровень контрольных клеток с PGE₂ принимали за 100%, а контроль DMSO принимали за 0%. DC получали и оценивали от 20 различных доноров.

[000165]Результаты: PGE₂ снижал количество CD1a⁺/CD16⁺ DC у всех 20 исследованных доноров, и это обращали с помощью двойного антагониста EP2/4 (Соединение А) у всех 20 доноров. Соединение В, внутренний селективный антагонист EP₄, не продемонстрировало обращение опосредованного PGE₂ снижения CD1a⁺/CD16⁺ клеток. PGE₂ повышал процент клеток CD163⁺ у 15/20 доноров, и во всех этих случаях двойной антагонист EP2/4 (Соединение А) вызывал снижение количества CD163⁺ клеток до исходного уровня, тогда как избирательный антагонист EP₄ (Соединение В) не приводил к этому. EC₅₀ для восстановления фенотипа CD1a⁺/CD16⁺ DC для Соединения А составляет 511 нМ (Фиг. 3), а IC₅₀ для ингибирования фенотипа CD163⁺ макрофагов составляет 367 нМ.

Г. Способы применения

[000166]В соответствии с определенными вариантами осуществления в данном документе предусмотрены способы применения соединения любой из Формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va) для лечения, предупреждения или облегчения рака, артрита, боли, эндометриоза, нейродегенеративного заболевания и сердечно-сосудистого заболевания.

[000167]В соответствии с одним аспектом в настоящем раскрытии предусмотрен способ лечения рака, предусматривающий введение пациенту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой из Формул (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата соли или пролекарственного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления различные виды рака включают без ограничения: рак головного мозга, в том числе глиобластома и медуллобластома, рак костей, саркому, рак головы и шеи, ретинобластома, рак щитовидной железы, лейкоз, в том числе острый миелоидный лейкоз, рак кожи, в том числе меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному, рак полости рта, рак пищевода, рак желудка, рак желчных протоков, рак кишечника, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак печени, в том числе гепатоцеллюлярный рак, рак почек, в том числе почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак матки, рак мочевого пузыря, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак представляет собой глиобластома, медуллобластома, рак головы и шеи, рак кожи, в том числе меланому, базальноклеточную карциному и плоскоклеточный рак, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак печени, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак

эндометрия, рак мочеочника, рак легких, рак молочной железы и рак предстательной железы.

[000168] В соответствии с определенными вариантами осуществления рак представляет собой рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы или рак яичников.

[000169] В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения артрита, в том числе ревматоидного артрита и остеоартрита. В соответствии с другим аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения боли, в том числе острой и хронической боли, и в том числе боли в суставах, вызванной артритом или воспалением суставов. В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения эндометриоза. В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения нейродегенеративного заболевания, в том числе эпилепсии, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), лательного амиотрофического склероза (ALS) и черепно-мозговой травмы (TBI). В соответствии с еще одним аспектом в данном документе предусмотрены способы лечения сердечно-сосудистого заболевания, в том числе заболевания коронарной артерии, такое как инфаркт миокарда, и цереброваскулярное заболевание, такое как инсульт.

[000170] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее раскрытие направлено на способ предупреждения начала и/или рецидива рака. В соответствии с другим вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива нейродегенеративного заболевания. В соответствии с другим вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива артрита. В соответствии с еще одним вариантом осуществления в данном документе предусмотрены способы предупреждения начала и/или рецидива сердечно-сосудистого заболевания.

Г. Получение соединений

[000171] Исходные вещества, используемые для синтеза, были или синтезированы, или получены из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich, Combi-Blocks, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Enamine, PharmaBlock, VWR Scientific, и т. п. Хроматографические колонки с обращенной фазой и нормальной фазой закупали у Teledyne ISCO, Inc. (NE). Анализ ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с применением спектрометра Bruker Fourier 300 МГц или спектрометра Bruker Avance DRX400 с соответствующим дейтерированным растворителем. Спектры LCMS получали или на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2020 Series с применением ионизации

электрораспылением (ESI) и колонки Luna C₁₈ 5 мкм, 2,0 × 50 мм, с элюированием от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,7 мл/мин в течение 3,5 минут, или на Waters Acquity UPLC с детектором QDA MS с применением колонки Waters C18 BEH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм, с элюированием от 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN + 0,1% муравьиной кислоты при скорости потока 0,6 мл/мин в течение 3,5 минут. Детектор QDA MS устанавливали для исследования как в режиме положительных, так и отрицательных ионов в диапазоне 100-1200 Дальтон. Общие способы получения соединений могут быть модифицированы применением соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, встречающихся в структурах, как представлено в настоящем изобретении.

[000172] В настоящем изобретении использовали стандартные аббревиатуры и сокращения, определенные в *J. Org. Chem.* **2007** 72(1):223A-24A. Другие используемые в настоящем изобретении аббревиатуры и сокращения представляют собой следующее:

Таблица 2: Аббревиатуры

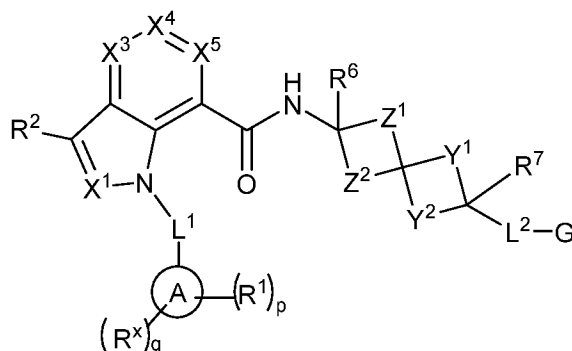
Ac	ацетат
DCM	дихлорметан
DIAD	ди- <i>изо</i> -пропилазодикарбоксилат
DIPEA	ди- <i>изо</i> -пропилэтиламин
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
э. и.	энантиомерный избыток
EtN(<i>i</i> Pr) ₂	ди- <i>изо</i> -пропилэтиламин
EtOAc	этилацетат
G2	предкатализатор второго поколения
G3	предкатализатор третьего поколения
HATU	1-[бис(диметиламино)метил]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
HBSS	сбалансированный солевой раствор Хэнкса
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
<i>i</i> Pr	<i>изо</i> -пропил
LCMS	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
M + 1	исходная масса + 1 дальтон
M + Na	исходная масса + 1 ион натрия
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол

мм	миллиметр
NFSI	<i>N</i> -фторбензолсульфонимид
nM	наномолярный
p	пентет
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди- <i>изо</i> -пропоксибифенил
нас.	насыщенный
scCO ₂	диоксид углерода в сверхкритическом состоянии
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
tBuXPhos	2-ди-(<i>трет</i> -бутил)фосфино-2',4',6'-три- <i>изо</i> -пропилбифенил
мкм	микрометр
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три- <i>изо</i> -пропилбифенил

Общие схемы синтеза

[000173] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены, как изложено в следующих общих схемах синтеза.

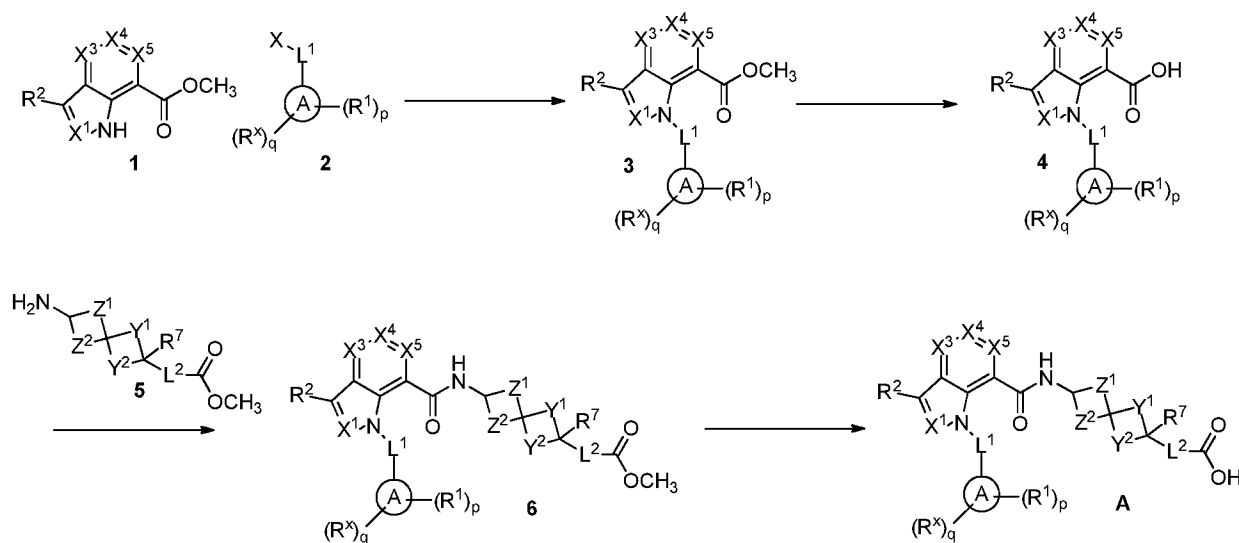
[000174] Общая структура



Способ 1: Синтез карбоновой кислоты (A)

[000175] Гетероциклический сложный эфир **1** может быть *N*-алкилирован при помощи алкилирующего средства **2** (где X представляет собой уходящую группу, такую как йодид, бромид, хлорид, мезилат или т. п.) в DMF при 0 – 22°C с применением соответствующего основания, такого как *трет*-пентоксид натрия, карбонат цезия или т. п. с получением соединения **3**. Такой сложный эфир может быть гидролизован с применением средства, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или т. п. в THF / MeOH, с получением соответствующей карбоновой кислоты **4**. Такая кислота может быть соединена со сложным аминовым эфиром **5** с применением стандартных условий амидного сочетания, такого как HATU и основание Хунига в DMF, с получением сложного эфира **6**. Рацемический сложный

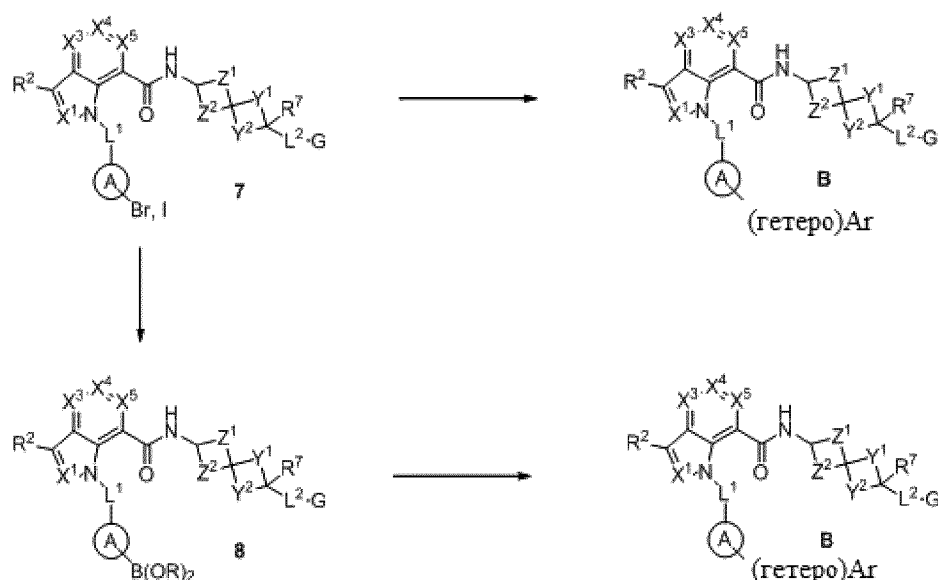
эфир **6**, полученный от рацемата сложного эфира **5**, может быть гидролизован с применением гидроксида лития, гидроксида натрия или т. п. с получением рацемической карбоновой кислоты **A**. Сложный эфир **6**, который получен из простого энантиомера соединения **5**, может быть гидролизован с применением соответствующих условий (например, триметилолова гидроксид в дихлорэтано при 80°C) с получением карбоновой кислоты **A** без потери энантиомерной чистоты. Рацемическая смесь соединения **A** может быть расщеплена на оба энантиомера с применением известных способов, таких как хроматография, с применением хиральных колонок, таких как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т. п.



Способ 2: Синтез биарила (**B**)

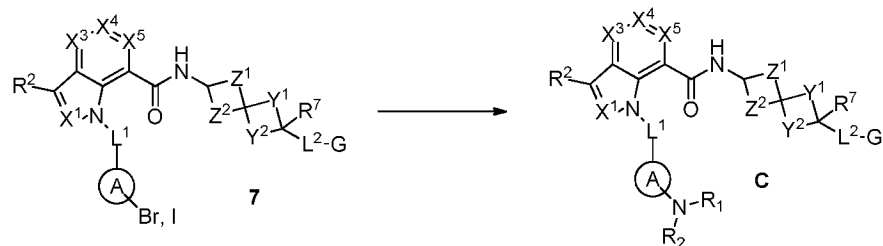
[000176] Согласно вариантам осуществления, если R^1 представляет собой соответствующим образом функционализированный арил или гетероарил, указанный биарил **B** может быть образован из катализированного палладием кросс-сочетания между арилгалогенидом **7** и (гетеро)арилбороновыми кислотами или (гетеро)арилборонатными сложными эфирами. В такой реакции может быть использован XPhos палладацикл Gen 3, $Pd(dppf)Cl_2$ или любые другие подходящие палладиевые лигандные комплексы. Такие реакции наилучшим образом проводить в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , Na_2CO_3 или т. п., и они могут нагреваться от 100 до 150°C в течение 10 – 40 минут в микроволновом реакторе или в течение 2 – 18 часов в масляной бане. Альтернативно, может быть более предпочтительно сначала превратить арилгалогенид **7** в соответствующий арилпинаколборонатный сложный эфир или бороновую кислоту **8** с применением, например, условий борилирования (т. е., нагревание при 80°C с каталитическим количеством $Pd(dppf)Cl_2$, ацетата калия и бис(пинаколято)диборона в диоксане или т. п.) для обеспечения возможности его последующего кросс-сочетания с соответствующим образом функционализированным (гетеро)арилгалогенидом. Простой энантиомер может

быть обеспечен стандартными способами, такими как хроматография соединения **В** с применением соответствующей хиральной колонки, такой как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т. п. Альтернативно, простой энантиомер может быть получен с применением простого энантиомера соединения **5** при синтезе соединений **7** или **8**. В дополнение к бороновым кислотам и боронатам, другие металлоорганические средства кросс-сочетания, такие как оловоорганические, кремнийорганические, цинкорганические и магнийорганические реагенты, известны для участия в качестве подходящих реагентов сочетания в схеме ниже.



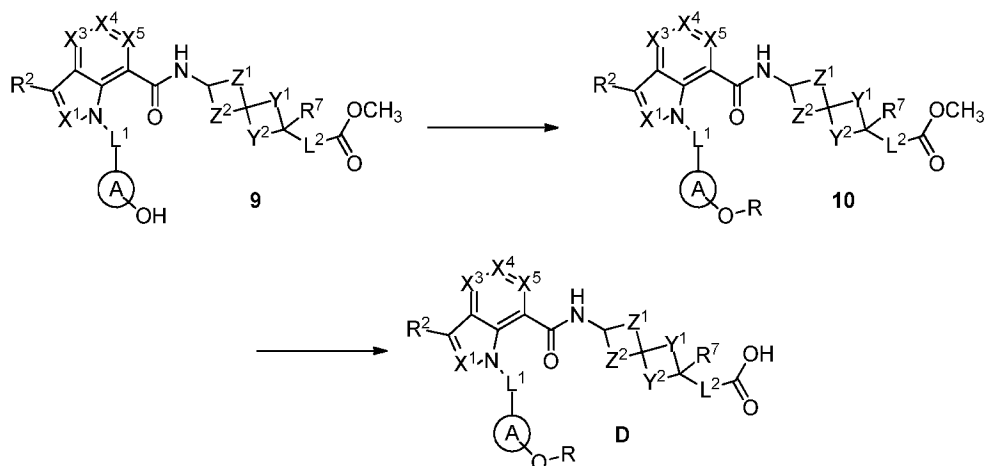
Способ 3: Синтез ариламина (**C**)

[000177] Ариламин **C** может быть получен катализированной палладием реакцией кросс-сочетания арилгалогенида **7** с соответствующим образом функционализированным первичным или вторичным амином в присутствии оснований, таких как *трет*-пентоксид натрия, гексаметилдисилазид натрия или т. п. при 120°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе или в течение 10 – 18 часов в масляной бане. Простой энантиомер может быть обеспечен методом хроматографии соединения **C** с применением соответствующей хиральной колонки, такой как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т. п. Альтернативно, простой энантиомер соединения **C** может быть получен с применением простого энантиомера соединения **5** в синтезе соединения **7**.



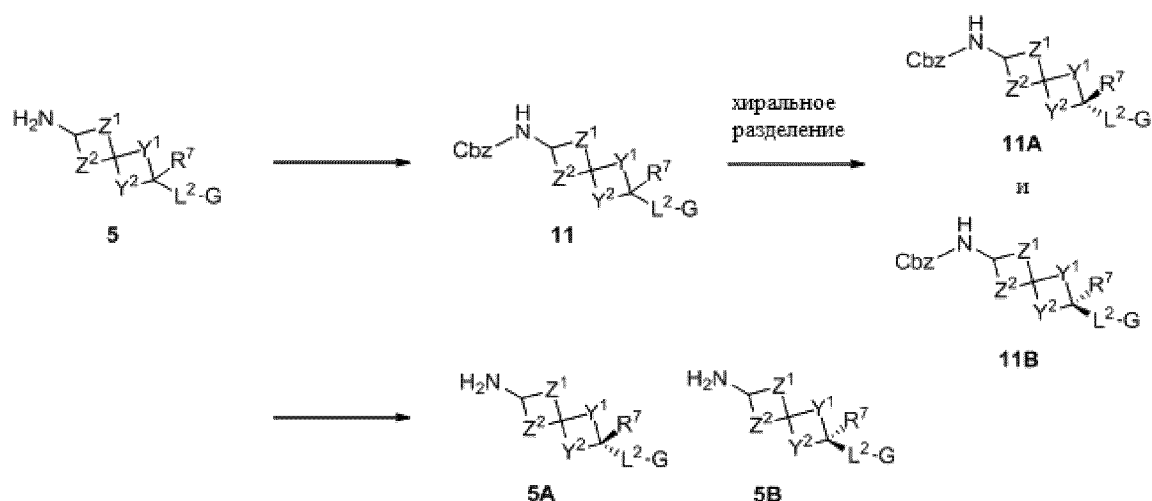
Способ 4: Синтез арилового эфира (**D**)

[000178] Ариловый эфир **10** может быть получен с применением реакции Мицунобу фенола **9** с алкиловым спиртом при стандартных условиях (т. е., ди-*изо*-пропилазодикарбоксилат и трифенилфосфин, диэтилазодикарбоксилат и три-*бутил*-фосфин или т. п.). Ариловый эфир **D** затем может быть легко получен гидролизом соединения **10** с применением стандартных условий сапонификации, например, водный гидроксид лития в THF / MeOH, или т. п. Простой энантиомер может быть обеспечен стандартными способами для хирального разделения, включая хроматографию соединения **D** с применением соответствующей хиральной колонки, такой как ChiralPak OD, ChiralPak AD или т. п. Альтернативно, простой энантиомер соединения **D** может быть получен с применением простого энантиомера соединения **5** в синтезе соединения **9**.



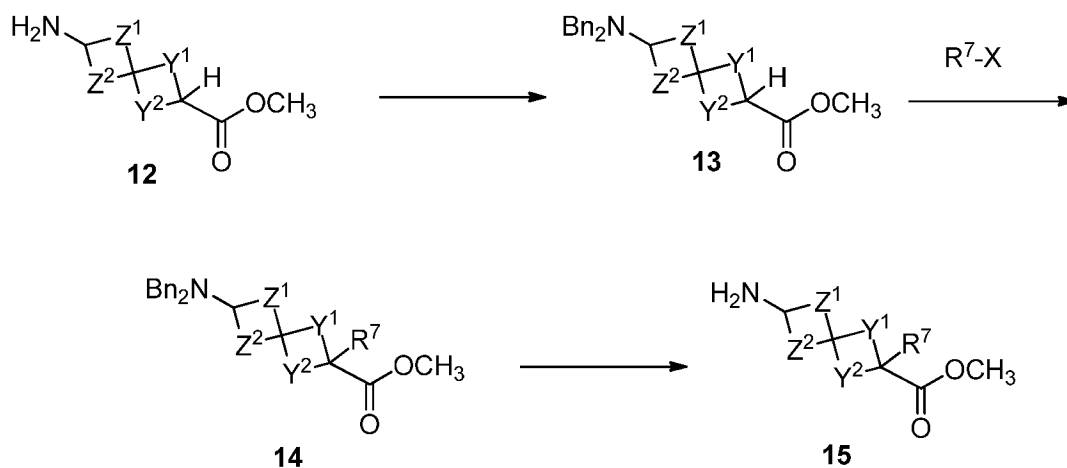
Способ 5: Расщепление амина (**5**)

[000179] Амин **5** может взаимодействовать с защитной группой, такой как Cbz-Cl, в присутствии соответствующих оснований, таких как основание Хунига, триэтиламин или т. п., с получением Cbz карбамата **11**. Энантиомеры соединения **11** затем могут быть разделены методом хроматографии на подходящей хиральной колонке, такой как ChiralPak OD, ChiralPac AD или т. п. С каждого из энантиомеров, соединение **11A** и соединение **11B**, затем могут быть сняты защитные группы с получением первичного амина с применением подходящих условий для конкретной защитной группы. Для группы Cbz это будет вызвано гидрированием с применением, например, палладия на углеродном носителе в EtOAc, с получением простых энантиомеров **5A** и **5B**. Эти энантиомеры также могут быть независимо обработаны кислотой, такой как HCl, с получением соответствующих солей соединений **5A** и **5B** в виде твердых веществ для каждой обработки.



Способ 6: Альфа-алкилирование сложного эфира (**15**)

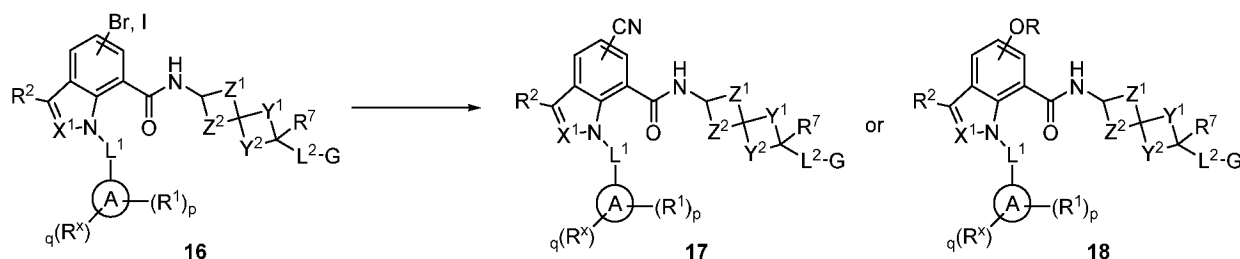
[000180] Сложный эфир **12** может быть защищен как бисбензиламин **13** алкилированием первичного амина бензилбромидом с применением карбоната калия в виде основания. Такой сложный эфир может быть депротонирован с применением тетраметилпиперидина лития в THF, а затем гасили R^7-X (где X представляет собой подходящую уходящую группу) с получением соединения **14**, где R^7 может быть дейтеро, алкилом, фтором или гидроксилем. Первичный амин **15** затем может быть легко выделен из сложного эфира **14** с применением, например, гидроксида палладия в виде катализатора и гексафторизопропанола в качестве растворителя в атмосфере водорода.



Способ 7: Функционализация амида (**16**) на последней стадии

[000181] В случаях, если X^3 , X^4 или X^5 в соединении **16** представляет собой C-Br или C-I, может считаться желательным провести его превращение в, например, цианид **17** или алкиловый эфир **18**. Такое превращение функциональной группы легко может быть осуществлено с применением катализируемых металлом реакций. Примеры таких превращений включают в себя без ограничения (а) цианирование с применением цианида цинка в качестве участника сочетания и *t*BuXPhos палладацикла Gen 3 в качестве катализатора; и (b) алифатический спирт в качестве участника сочетания, карбонат цезия в

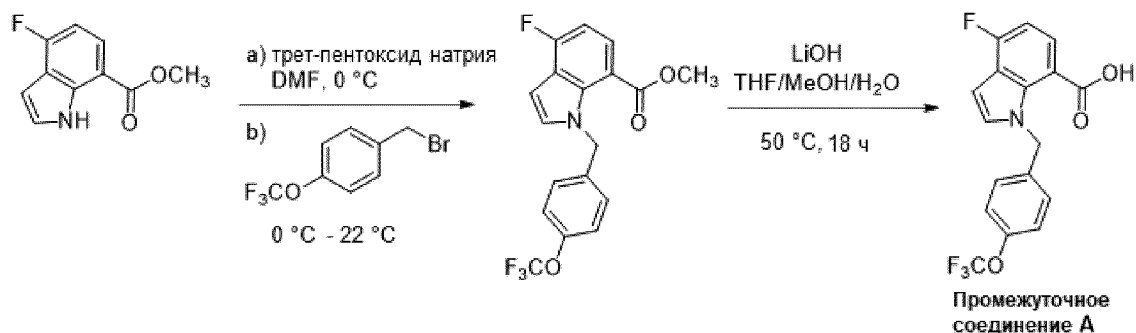
качестве основания, CuI в качестве металлического катализатора и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина в качестве лиганда.



[000182] Общие схемы синтеза выше были описаны иллюстративным способом, и предусмотрено, что они присутствуют в основе описания, а не в ограничении. Таким образом, будет отмечено, что условия, такие как выбор растворителя, температура реакции, объемы, время реакции, могут варьировать при получении требуемых соединений. Кроме того, будет отмечено, что многие реагенты, представленные в следующих примерах, могут быть замещены другими подходящими реагентами (см., например, *Smith & March, Advanced Organic Chemistry*, 7th Ed. (2013)). Такие изменения и модификации, включая в себя без ограничения те, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, составам и/или способам применения, представленным в настоящем изобретении, могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема.

Н. Примеры

Промежуточное соединение А: Получение 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксилата

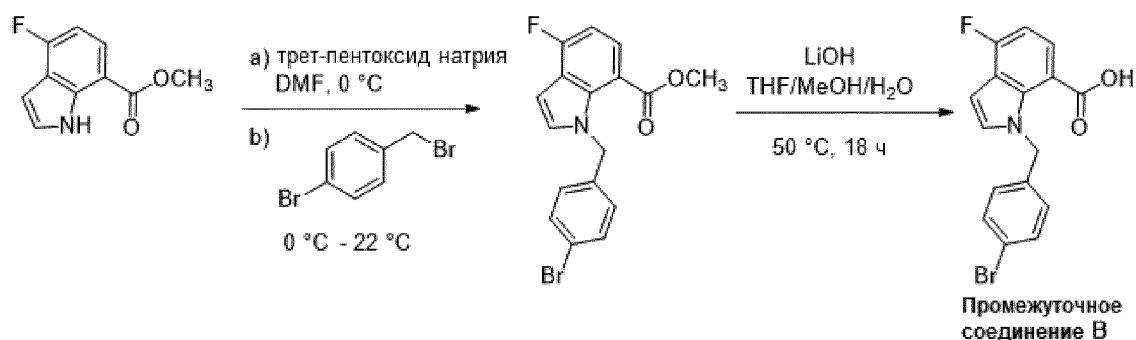
[000183] К раствору метил-4-фтор-1H-индол-7-карбоксилата (1 эквив., PharmaBlock, CAS# 313337-35-8) в DMF (0,1 М), охлажденному на бане со льдом, добавляли *tert*-пентоксид натрия (1,5 эквив.), и перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 мин. После этого, в течение 5 минут шприцем по каплям добавляли 1-(бромметил)-4-

(трифторметокси)бензол (1,2 эквив., Aldrich, CAS# 50824-05-0), баню со льдом удаляли, и оставляли смесь перемешиваться при 22°C в течение 1,25 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до продукта. Смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×) и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем сушили в условиях вакуума. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 15% EtOAc , объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (выход 75%).

Стадия 2: Получение 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты

[000184] Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли метил-4-фтор-1-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]индол-7-карбоксилат (1 эквив.), THF (0,2 М) и MeOH (0,2 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 эквив.), и нагревали полученный раствор до 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с целью удаления THF и MeOH, а затем подкисляли до pH = 4 добавлением 10% водной лимонной кислоты. Полученную суспензию вливали в разделительный картридж с привитой C1 -модифицированной фазой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (99%).

Промежуточное соединение В: Получение 1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилата

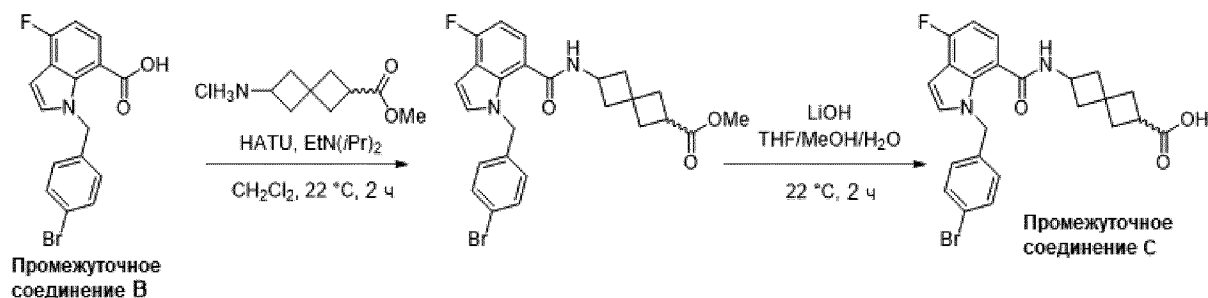
[000185] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилат (1,0 эквив., PharmaBlock, CAS# 313337-35-8) и DMF (0,5 М). Смесь охлаждали до 0°C на бане со льдом. Добавляли *трет*-пентоксид натрия (1,1 эквив.), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 20 мин. После этого, при

перемешивании на бане со льдом порциями добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (1,0 эквив., Combi-Blocks, CAS# 589-15-1). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C и перемешивали в течение ночи в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что реакция завершена. Смесь распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума в течение 30 мин. Полученное неочищенное масло наносили на предварительный картридж с силикагелем с использованием CH_2Cl_2 и сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 часа. После этого, это предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO элюируя градиентом 0%-20% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Фракции первого пика, элюируемого при 11% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла (выход 56%). LCMS (ESI⁺): 364 (M+1)⁺.

Стадия 2: Получение 1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты

[000186] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилат (1,0 эквив.), THF (0,4 М), MeOH (0,4 М) и 1,0 М водный LiOH (2,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали преобразование до продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления большей части THF и MeOH. Полученный раствор подкисляли до pH = 2-3 добавлением 1,0 М водного раствора HCl. Не совсем белый твердый осадок, который собирали путем вакуумного фильтрования, дважды промывали водой и сушили на воздухе в течение ночи. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что в исходном растворе не осталось продукта. Указанный в заголовке продукт получали в виде кристаллического твердого вещества (выход 98%). LCMS (ESI⁺): 350 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение С: Получение (*rac*)-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



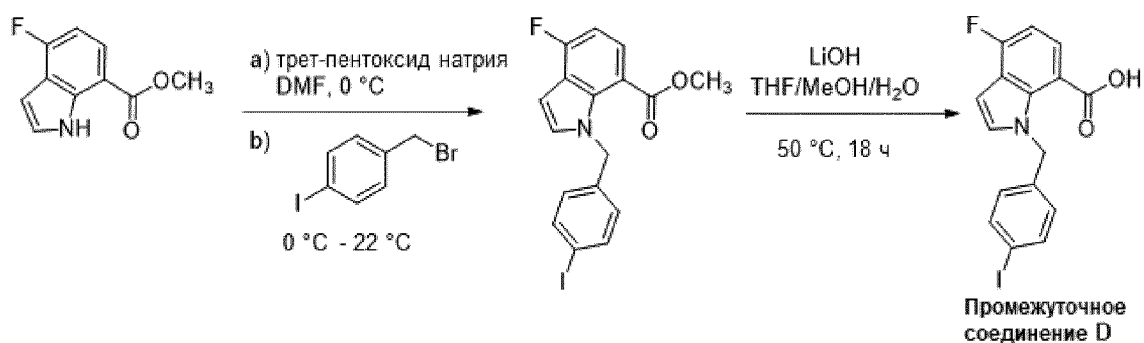
Стадия 1: Получение *(rac)*-метил-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000187] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение В** (1,0 эквив.), *(rac)*-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,3 эквив., Enamine, CAS# 1808249-67-3), HATU (1,5 эквив.) и CH₂Cl₂ (0,3 М). К реакционной смеси добавляли основание Хунига (4 эквив.). Раствор перемешивали при 22°C в течение 2 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали, что реакция завершена. Полученный раствор концентрировали, разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали нас. водным раствором NaHCO₃, 1 М водным раствором HCl, а затем соевым раствором. Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученное белое твердое вещество растворяли в EtOAc и наносили на предварительный картридж с силикагелем. Предварительный картридж сушили на воздухе в течение 15 минут и сушили в условиях высокого вакуума в течение 30 мин. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Содержащий продукт пик элюировался при 90-100% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 91%). LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

Стадия 2: Получение *(rac)*-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

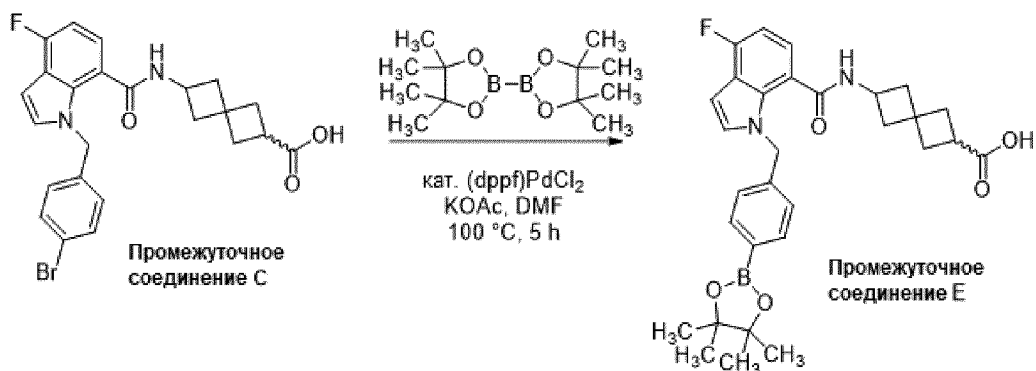
[000188] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли *(rac)*-метил-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.), THF (0,6 М), MeOH (0,6 М) и 1,0 М водный раствор LiOH (2,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 2 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления большей части THF и MeOH. Полученный раствор подкисляли до pH = 2-3 добавлением 1 М водного раствора HCl. Полученную суспензию распределяли между водой и EtOAc, и обратно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде белого твердого вещества (выход 98%). LCMS (ESI⁺): 486 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение D: Получение 4-фтор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты



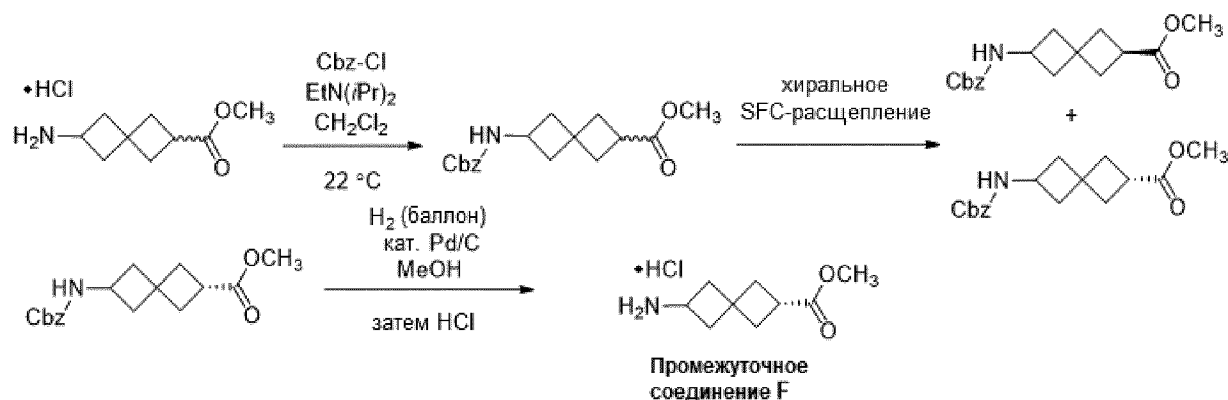
[000189] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение В, заменяя 1-бром-4-(бромметил)бензол 1-йод-4-(бромметил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 16004-15-2). LCMS (ESI⁺): 396 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение E: Получение (*rac*)-6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000190] К дегазированной смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1,3,2-диоксaborолана (1,2 эквив.), Промежуточного соединения C (1 эквив.) и ацетата калия (3 эквив.) в DMF (0,3 M) добавляли комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана (0,05 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Смесь продували N₂, а затем нагревали до 100 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (3 объема) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 55% EtOAc в гексанах, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 75%).

Промежуточное соединение F: Получение (*R_a*) или (*S_a*)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорида



Стадия 1: Получение (*rac*)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000191] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 эквив., Enamine, CAS # 1808249-67-3), бензилхлороформиат (1,5 эквив.), CH_2Cl_2 (0,5 M) и основание Хунига (3 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 2 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Содержащие продукт фракции концентрировали и сушили в условиях вакуума в течение 3 часов. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла (выход 94%).

Стадия 2: Хиральное расщепление (*R_a*) или (*S_a*)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

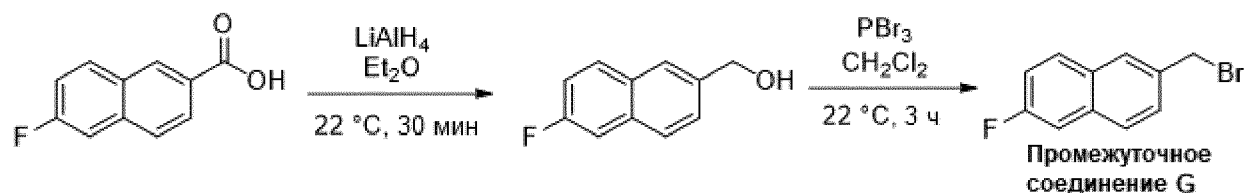
[000192] Энантиомеры расщепляли методом хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии на колонке ChiralPac AD (20 мкм, 50 × 500 мм), элюируя 10% MeOH со скоростью потока 18 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35 °C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 2,23 мин, а элюируемый вторым энантиомер – 2,53 мин. Элюируемый первым энантиомер был определен как энантиомер, обладающий большей активностью.

Стадия 3: Получение (*R_a*) или (*S_a*)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорида

[000193] К дегазированному раствору (*R_a*) или (*S_a*)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 эквив.) в EtOAc добавляли 10% палладированный уголь (10 масс.%, 0,1 эквив.). Полученную смесь дегазировали, вакуумировали, затем помещали в атмосферу подаваемого из баллона водорода и

перемешивали при 22°C в течение 16 часов. Полученную смесь фильтровали через Celite, и промывали слой CH_2Cl_2 . Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Полученный маслянистый остаток растворяли в Et_2O , а затем подкисляли до $\text{pH} = 4$ добавлением 4 М HCl в диоксане. Полученную суспензию дополнительно разбавляли Et_2O , затем фильтровали, промывали Et_2O , а затем сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 65%).

Промежуточное соединение G: Получение 2-(бромметил)-6-фторнафталина



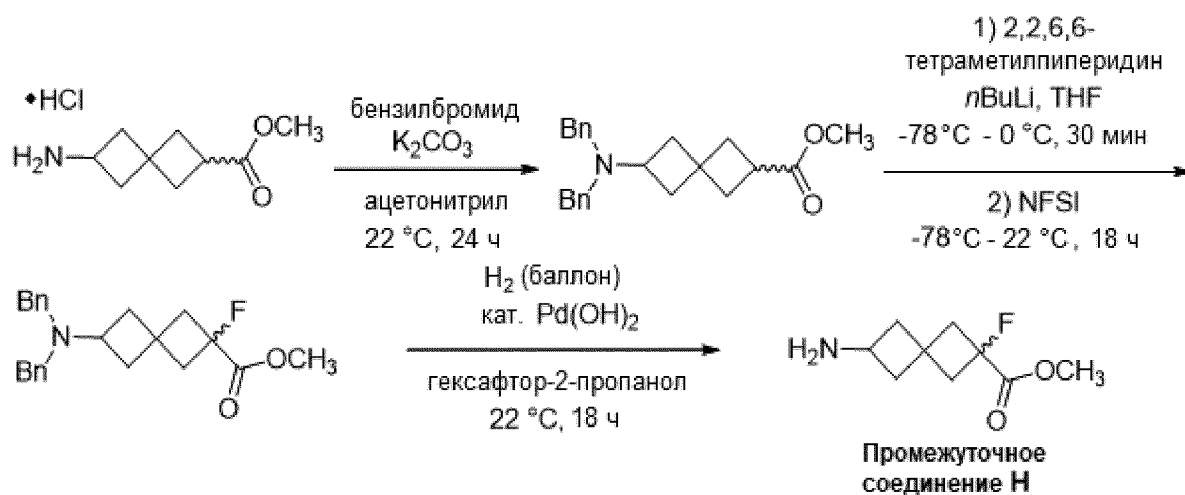
Стадия 1: Получение (6-фторнафталин-2-ил)метанола

[000194] К раствору LiAlH_4 (2,0 эквив.) в эфире (0,5 М) добавляли 6-фтор-2-нафтойную кислоту (1,0 эквив., CombiBlocks, CAS# 5043-01-6). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали на бане со льдом и гасили добавлением по каплям H_2O . Смесь дополнительно перемешивали в течение 40 мин, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение 2-(бромметил)-6-фторнафталина

[000195] К раствору (6-фторнафталин-2-ил)метанола (1,0 эквив.) в CH_2Cl_2 (0,2 М) добавляли PBr_3 . Смесь перемешивали в течение 3 часов при 22°C, а затем охлаждали на бане со льдом и гасили добавлением 1 М водного раствора NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой сушили над MgSO_4 , а затем концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение Н: Получение (рац)-метил-6-амино-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



Стадия 1: Получение (*rac*)-метил-6-(дибензиламино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000196] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, под струей N_2 добавляли (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 эквив., Enamine, CAS # 1808249-67-3), бензилбромид (2 эквив.), карбонат калия (5 эквив.) и ацетонитрил (0,3 М). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 24 часов. Методом LCMS-анализа подтверждали формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между нас. водным $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Водный слой разделяли и обратно экстрагировали CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное бесцветное масло сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение (*rac*)-метил-6-(дибензиламино)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

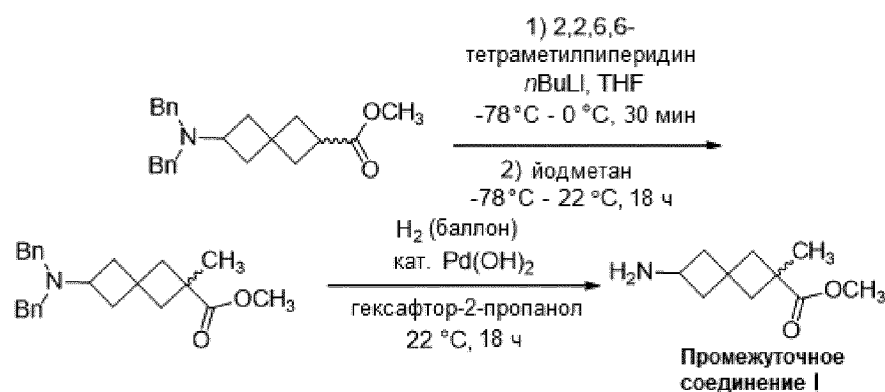
[000197] В высушенную на пламени круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (1,5 эквив.) и THF (0,4 М). Смесь охлаждали до -78°C, после чего в течение 5 мин по каплям добавляли *n*-бутиллитий в гексанах (2,5 М, 1,5 эквив.). Полученную желтую смесь перемешивали при -78°C дополнительно в течение 30 мин, после чего ее по каплям добавляли в другую высушенную на пламени колбу, содержащую раствор метил-2-(дибензиламино)-спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,0 эквив.) в THF (0,4 М). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при -78°C. Затем, добавляли *N*-фторбензолсульфонимид (1,3 эквив.), и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением нас. водного раствора NH_4Cl . Затем, летучие вещества удаляли в условиях вакуума, полученный остаток вливали в делительную воронку и распределяли между EtOAc и нас. водным $NaHCO_3$. Органический слой разделяли, последовательно промывали нас. водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное в результате неочищенное желтое масло очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-40% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума.

Полученный остаток распределяли между нас. водным NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Водный слой разделяли и обратно экстрагировали CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанный в заголовке продукт в виде желтого масла (выход 35% после двух стадий).

Стадия 3: Получение *(rac)*-метил-6-амино-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

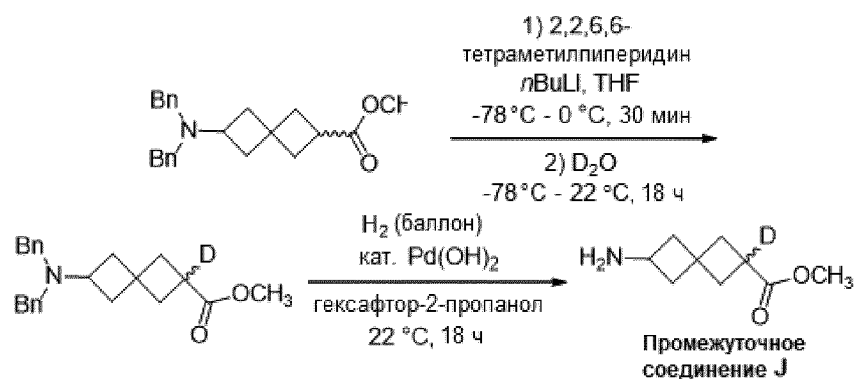
[000198] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-6-(дибензиламино)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.) и гексафтор-2-пропанол (0,15 M). Смесь тщательно дегазировали путем приповерхностного барботирования N_2 , после чего добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (содержание 20 масс.%, 0,1 эквив.). Полученную суспензию вакуумировали, а затем тщательно продували H_2 . Затем, реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 18 часов в условиях статичной атмосферы водорода, подаваемого из баллона. Полученную смесь фильтровали через слой Celite, а затем промывали нерастворимое вещество CH_2Cl_2 . Путем концентрирования объединенного фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I: Получение *(rac)*-метил-6-амино-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



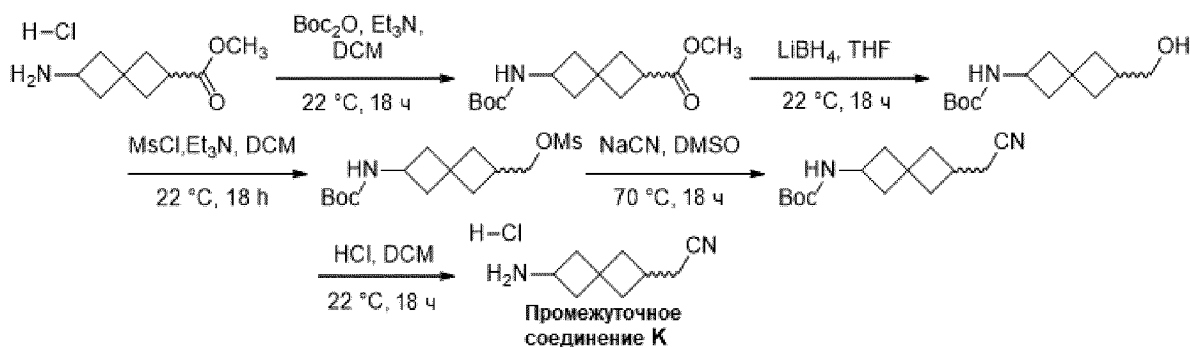
[000199] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение H, заменяя *N*-фторбензолсульфонимид йодметаном на Стадии 2.

Промежуточное соединение J: Получение *(rac)*-метил-6-амино-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата



[000200] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение H, заменяя *N*-фторбензолсульфонимид D₂O (2,5 эквив., Cambridge Isotope, D, 99,96%) на Стадии 2.

Промежуточное соединение K: Получение (*rac*)-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида



Стадия 1: Получение (*rac*)-метил-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000201] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (1,0 эквив., Enamine, CAS # 1808249-67-3), ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,2 эквив.), CH₂Cl₂ (0,2 M) и Et₃N (4 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 22 °C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума. Указанный в заголовке продукт получали в виде бесцветного масла.

Стадия 2: Получение (*rac*)-*трет*-бутил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

[000202] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли (*rac*)-метил-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.) и THF (0,2 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли боргидрид лития (7,0 эквив., 2,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 22°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Получение (*rac*)-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфоната

[000203] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*rac*)-*трет*-бутил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 эквив.), Et₃N (2,0 эквив.) и CH₂Cl₂ (0,2 М). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,3 эквив.), и перемешивали полученную смесь при 22°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

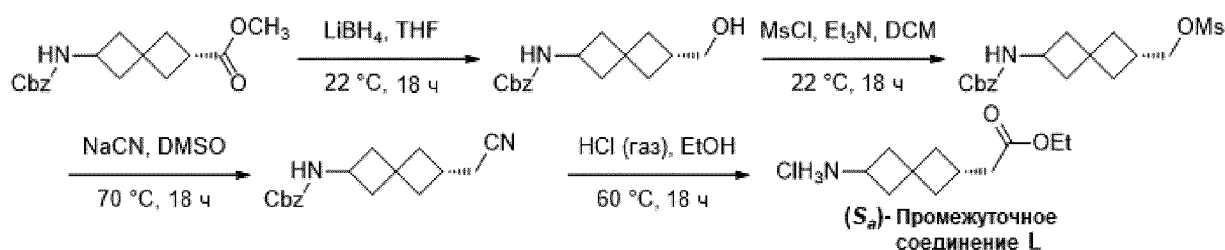
Стадия 4: Получение (*rac*)-*трет*-бутил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

[000204] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*rac*)-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфонат (1,0 эквив.), цианид натрия (2,5 эквив.) и DMSO (0,2 М). Реакционную суспензию нагревали при 70°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем, объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), сушили над Na₂SO₄, фильтровали,

и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение *(rac)*-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида [000205] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли *(rac)*-трет-бутил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 эквив.) и CH₂Cl₂ (0,2 М). Затем, к реакционной смеси по каплям добавляли HCl (15 эквив., 4,0 М в 1,4-диоксане), и перемешивали реакционную смесь при 22°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение (S_a)-L: Получение (S_a)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида



Стадия 1: Получение *S_a*-бензил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата [000206] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли *S_a*-метил-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив., Промежуточное соединение F, Стадия 2) и THF (0,25 М). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли боргидрид лития (7,0 эквив., 2,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 22°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно гасили добавлением 1 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла.

Стадия 2: Получение (*S_a*)-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфоната

[000207] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*S_a*)-бензил-(6-(гидроксиметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 эквив.), Et₃N (2,0 эквив.) и CH₂Cl₂ (0,2 M). К реакционной смеси по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,3 эквив.), и перемешивали полученную смесь при 22°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла.

Стадия 3: Получение (*S_a*)-бензил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

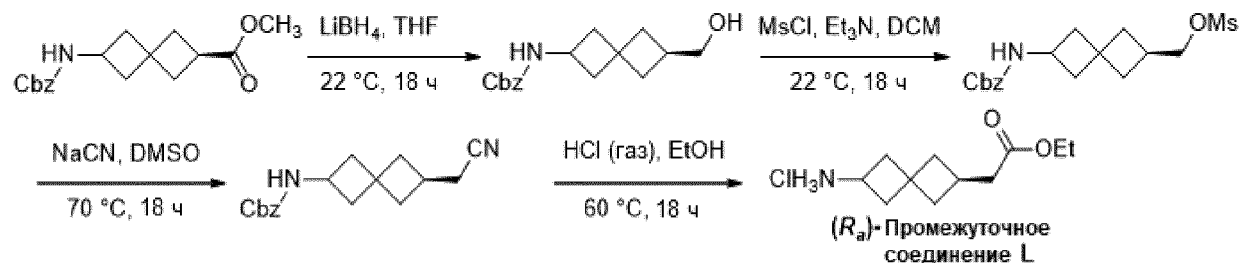
[000208] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*S_a*)-(6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)метилметансульфонат (1,0 эквив.), цианид натрия (2,5 эквив.) и DMSO (0,2 M). Реакционную суспензию нагревали при 70°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем, объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученную в результате смесь, содержащую продукт, очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 93% после 3 стадий).

Стадия 4: Получение (*S_a*)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида

[000209] В толстостенную реакционную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой из тефлона, добавляли (*S_a*)-бензил-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (1,0 эквив.) и этанол (0,2 M). Реакционную смесь барботировали энергичным потоком газообразного HCl в течение 5 мин. Затем, реакционную колбу тщательно герметизировали и нагревали при 60°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, смесь охлаждали до к.т., осторожно дегазировали, и удаляли летучие вещества в условиях вакуума. Полученный в результате неочищенный продукт тщательно растирали с метил-*трет*-бутиловым эфиром, а затем подвергали вакуумному фильтрованию. Затем,

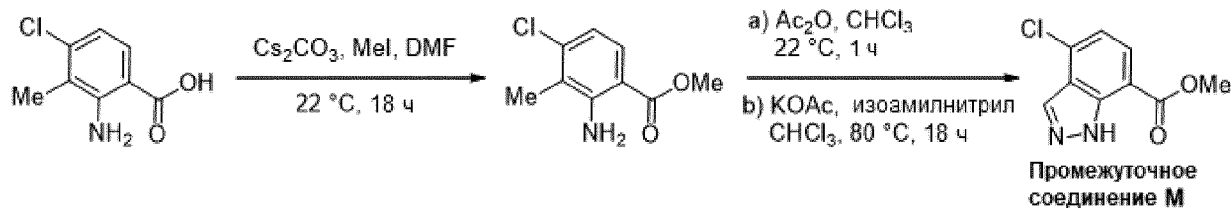
полученное в результате твердое вещество промывали холодным метил-*трет*-бутиловым эфиром и сушили до постоянной массы с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение (*R_a*)-L: Получение (*R_a*)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлорида



[000210] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Промежуточное соединение (*S_a*)-L**, заменяя (*S_a*)-метил-6-(((бензилокси)карбонил)-амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат на первой стадии (*S_a*)-метил-6-(((бензилокси)-карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилатом.

Промежуточное соединение M: Получение метил-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилата



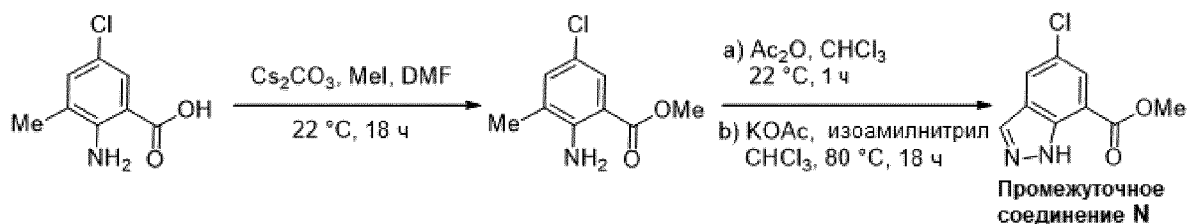
Стадия 1: Получение метил-2-амино-4-хлор-3-метилбензоата

[000211] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ объединяли 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту (1 эквив., Enamine, CAS# 98968-68-4) и карбонат цезия (1,5 эквив.) в DMF (0,43 M). К полученной реакционной суспензии добавляли йодметан (1,2 эквив.), и перемешивали смесь при 22 °C в течение 18 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Смесь вливали в делительную воронку с солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем сушили в условиях вакуума. Предварительно сорбированное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: Получение метил-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилата

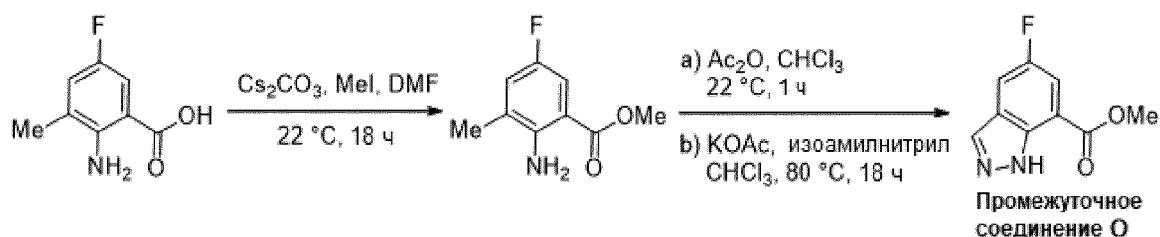
[000212] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 объединяли метил-2-амино-4-хлор-3-метилбензоат (1 эквив.) и уксусный ангидрид (1,2 эквив.) в хлороформе (0,17 М). Затем, полученный раствор перемешивали при 22°C в течение 1 часа. После этого, в реакционную колбу одной порцией быстро добавляли ацетат калия (0,3 эквив.) и изоамилнитрил (2,2 эквив.). Подсоединяли обратный холодильник, и нагревали желтую реакционную суспензию с обратным холодильником в течение 18 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, реакционную смесь охлаждали до 22°C и вливали в делительную воронку с водой. Водный слой разделяли, а затем экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный остаток растирали с эфиром и подвергали вакуумному фильтрованию. Затем, полученное в результате твердое вещество промывали холодным эфиром и сушили до постоянной массы с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение N: Получение метил-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата



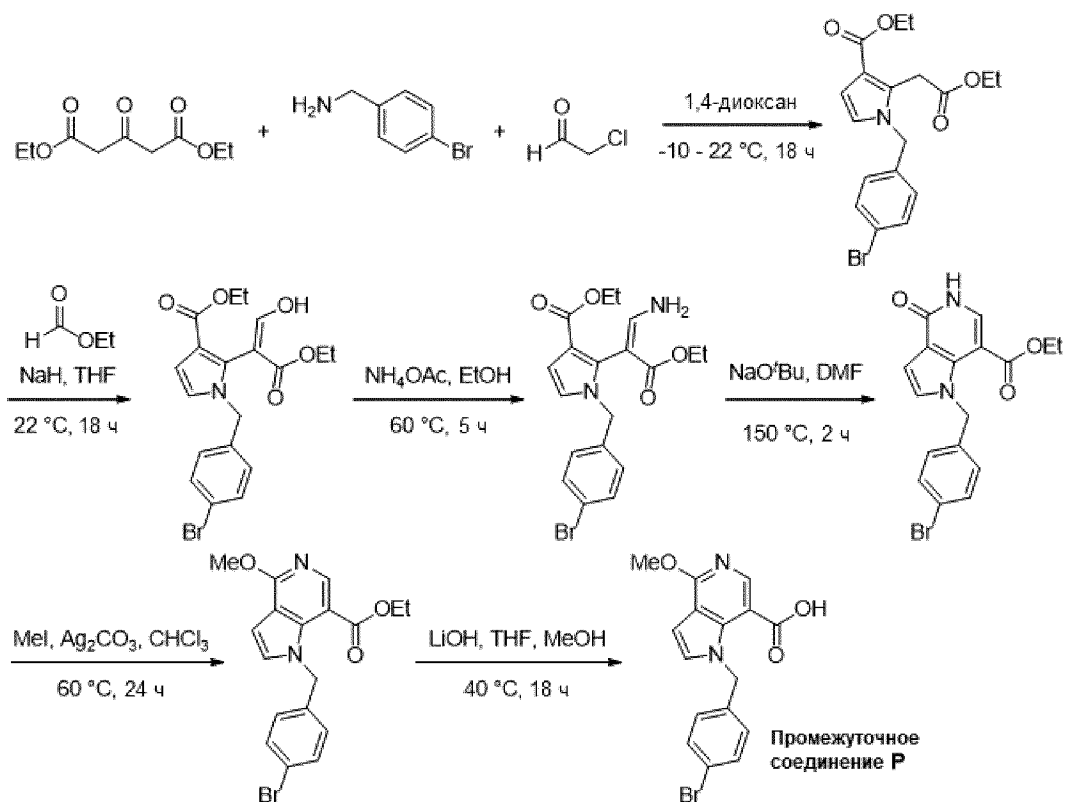
[000213] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение M, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту 2-амино-5-хлор-3-метилбензойной кислотой (1 эквив., Enamine, CAS# 20776-67-4) на Стадии 1.

Промежуточное соединение O: Получение метил-5-фтор-1H-индазол-7-карбоксилата



[000214] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение M, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту 2-амино-5-фтор-3-метилбензойной кислотой (1 эквив., Enamine, EN300-59603) на Стадии 1.

Промежуточное соединение P: Получение 1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение этил-1-(4-бромбензил)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата

[000215] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 4-бромбензиламин (5,0 эквив.) и 1,4-диоксан (2,5 М). Затем, к смеси при $-10^\circ C$ по каплям добавляли раствор диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (1,0 эквив.) в 1,4-диоксане (2,5 М), и оставляли полученную реакционную смесь медленно нагреваться до $0^\circ C$ в течение 30 мин. Затем, в течение 1,5 часов по каплям добавляли хлорацетальдегид (1,7 эквив., 45% масс./масс. в воде) со скоростью, при которой внутренняя температура реакционной смеси поддерживалась ниже $15^\circ C$. Затем, охлаждающую баню удаляли, и перемешивали реакционную суспензию при $22^\circ C$ в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Затем, летучие вещества упаривали в условиях вакуума, и распределяли полученный остаток между EtOAc и 2 М водным раствором HCl. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-30% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение этил-(*Z*)-1-(4-бромбензил)-2-(3-этокси-1-гидрокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата

[000216] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли этил-1-(4-бромбензил)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1,0 эквив.) и THF (0,15 М). К этой реакционной смеси в течение 15 минут тремя порциями добавляли гидрид натрия (4,0 эквив., 60% дисперсия в масле). Реакционную суспензию перемешивали дополнительно в течение 20 мин, после чего добавляли этилформиат (2,0 эквив.). Спустя 2 часа, дополнительно добавляли этилформиат (2,0 эквив.), и перемешивали реакционную смесь при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно гасили при 0°C добавлением минимального количества этанола. Летучие вещества упаривали, и распределяли полученный остаток между EtOAc и нас. водным раствором NH₄Cl. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: Получение этил-(*Z*)-2-(1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1-(4-бромбензил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилата

[000217] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли этил-(*Z*)-1-(4-бромбензил)-2-(3-этокси-1-гидрокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1,0 эквив.), ацетат аммония (4,75 эквив.) и этанол (0,2 М). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, летучие вещества упаривали в условиях вакуума, и распределяли полученный остаток между EtOAc и водой. Водный слой разделяли и обратно экстрагировали EtOAc (2×). Затем, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: Получение этил-1-(4-бромбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксилата

[000218] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли этил-(*Z*)-2-(1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-1-(4-бромбензил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (1,0 эквив.), *трет*-бутоксид натрия (0,5 эквив.) и

DMF (0,25 M). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали успешное формирование продукта. Реакционную смесь охлаждали до к.т., вливали в делительную воронку с 1 M водным раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: Получение этил-1-(4-бромбензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксилата

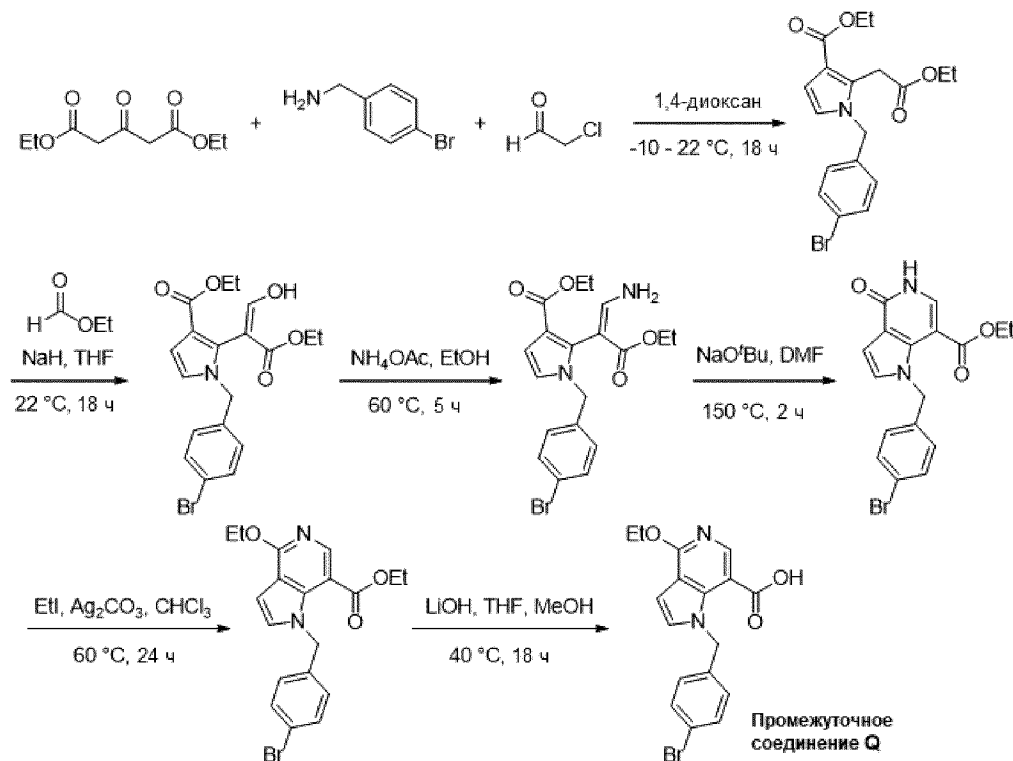
[000219] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли этил-1-(4-бромбензил)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксилат (1,0 эквив.), карбонат серебра (2,0 эквив.) и хлороформ (0,1 M). В течение 5 мин по каплям добавляли йодметан (2,0 эквив.), и нагревали реакционную суспензию при 60°C в течение 18 часов. В этот момент времени дополнительно добавляли йодметан (2,0 эквив.), и дополнительно нагревали реакционную суспензию при 60°C в течение 6 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Затем, полученную реакционную суспензию охлаждали до 22°C и фильтровали через слой Celite. Нерастворимые вещества промывали CH₂Cl₂, и концентрировали полученный в результате фильтрат в условиях вакуума. Затем, полученный в результате неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 6: Получение 1-(4-бромбензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоновой кислоты

[000220] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли этил-1-(4-бромбензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксилат (1,0 эквив.), THF (0,09 M) и метанол (0,17 M). Затем, к смеси добавляли 1 M водный раствор гидроксида лития (3,0 эквив.), и нагревали полученную смесь при 40°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование до целевого продукта. Реакционную смесь охлаждали до к.т., осторожно нейтрализовали добавлением 1 M водного раствора HCl и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные

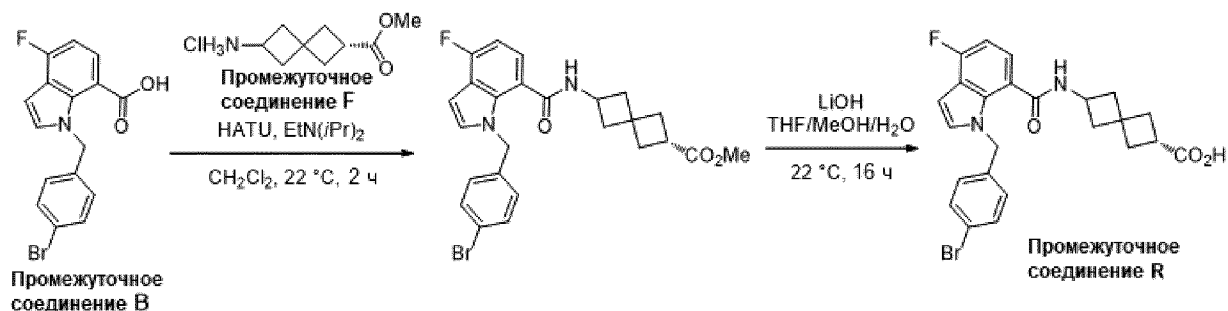
органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Путем концентрирования фильтрата в условиях вакуума получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение Q: Получение 1-(4-бромбензил)-4-этокси-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-7-карбоновой кислоты



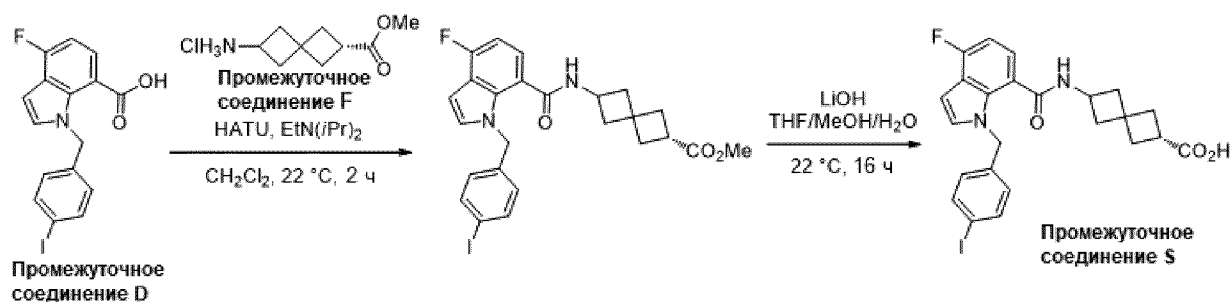
[000221] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение Р, заменяя йодметан йодэтаном на Стадии 5.

Промежуточное соединение R: Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



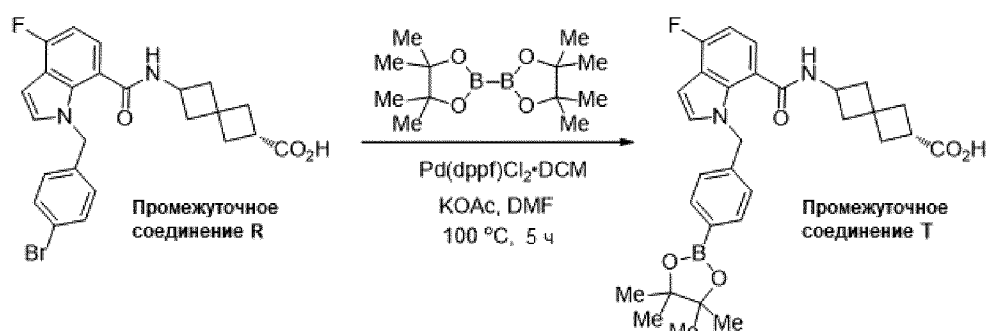
[000222] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение С, но заменяя (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (*S_a*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлоридом (Промежуточное соединение F).

Промежуточное соединение S: Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(4-йодбензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



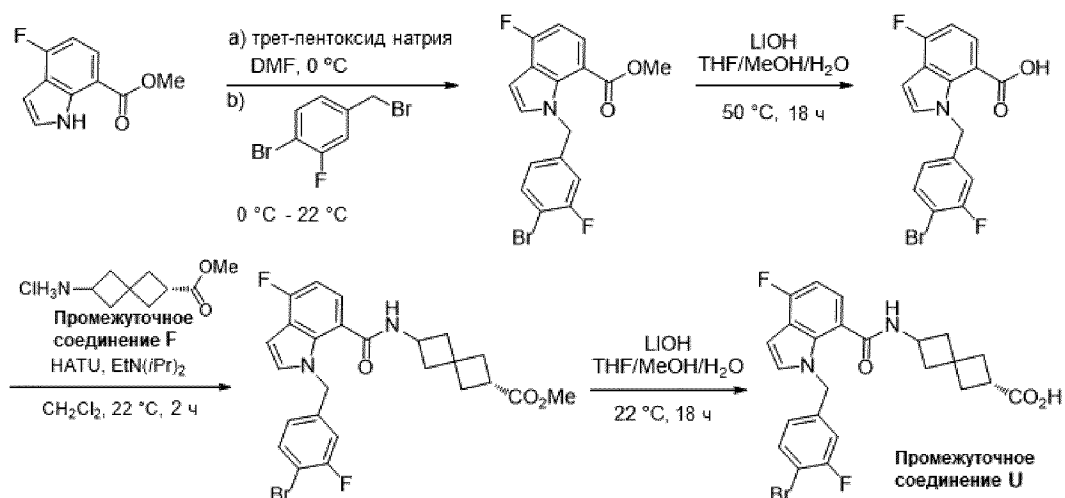
[000223] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но заменяя Промежуточное соединение В Промежуточным соединением D.

Промежуточное соединение Т: Получение (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксоборолан-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000224] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение Е, но заменяя Промежуточное соединение С Промежуточным соединением R.

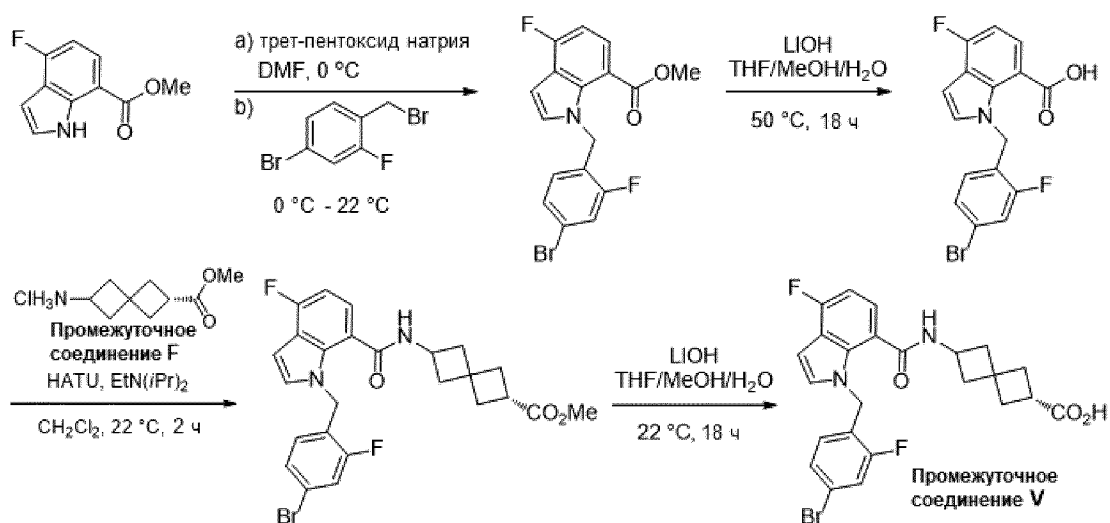
Промежуточное соединение U: Получение (*S_a*)-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000225] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но используя 4-бром-3-фторбензилбромид (Combi-Blocks,

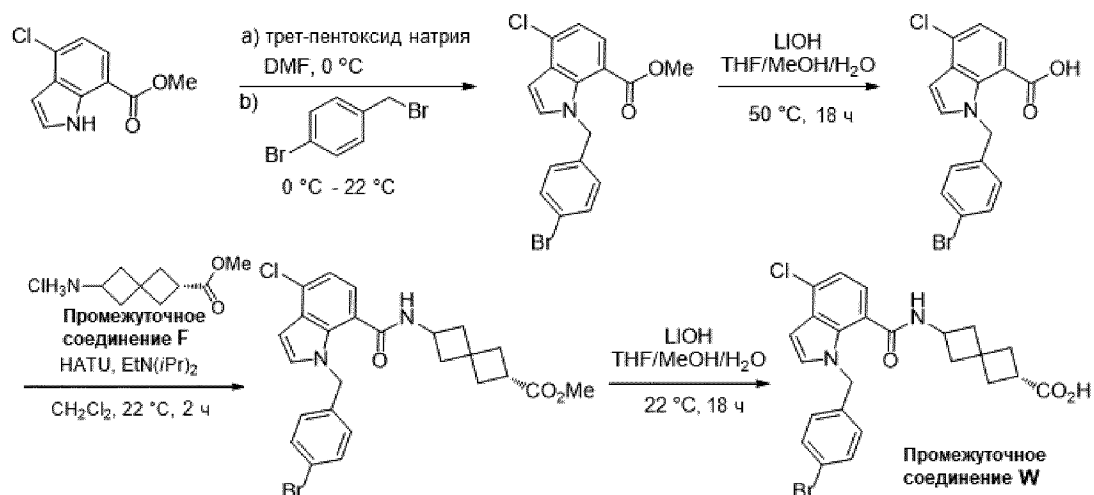
CAS# 127425-73-4) вместо 4-бромбензилбромида, использованного для синтеза Промежуточного соединения В.

Промежуточное соединение V: Получение (*S_a*)-6-(1-(4-бром-2-фторбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



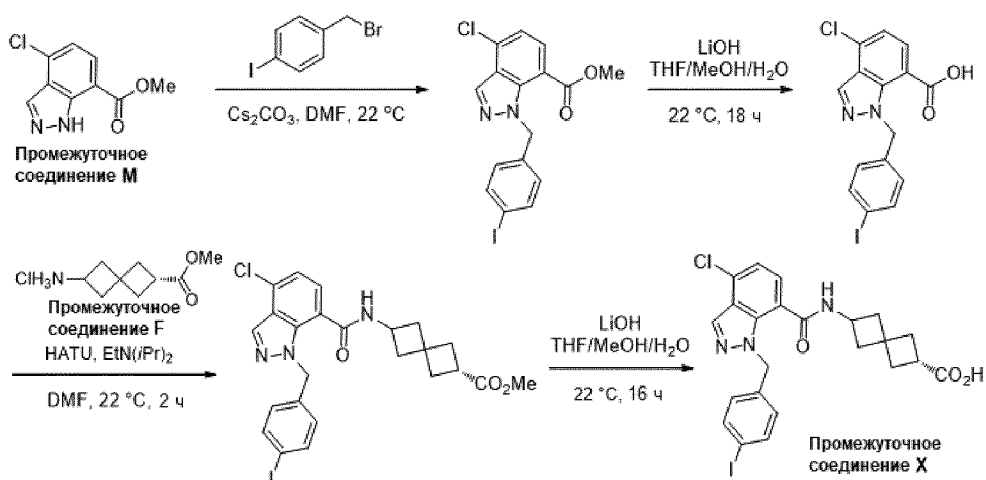
[000226] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но используя 4-бром-2-фторбензилбромида (Combi-Blocks, CAS# 76283-09-5) вместо 4-бромбензилбромида, использованного для синтеза Промежуточного соединения В.

Промежуточное соединение W: Получение (*S_a*)-6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000227] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но используя метил-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксилат (Enamine, CAS# 1427413-45-3) вместо метил-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилата, использованного для синтеза Промежуточного соединения В.

Промежуточное соединение X: Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата

[000228] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали **Промежуточное соединение М** (1,0 эквив.) и карбонат цезия (3 эквив.) в DMF (0,53 М). Полученную суспензию охлаждали до 0°C, а затем в течение 5 минут порциями добавляли 1-(бромметил)-4-йодбензол (1,2 эквив.). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали *трет*-бутилметилловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой Celite. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде красного масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2: Получение 4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты

[000229] В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,15 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 18 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметилловом эфире и

гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

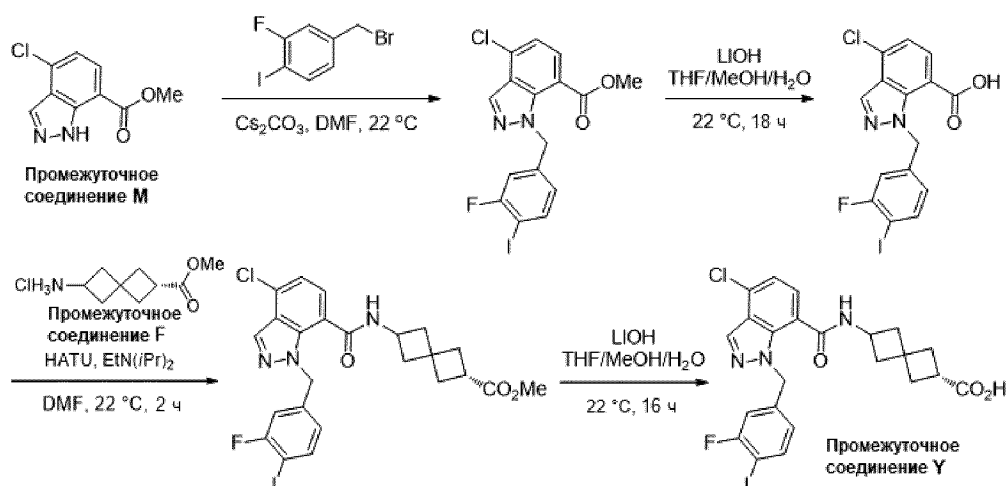
Стадия 3: Получение (*S_a*)-метил-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000230] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (1 эквив.), **Промежуточное соединение F** (1,2 эквив.) и HATU (1,5 эквив.) в DMF (0,18 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 эквив.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 2 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли *трет*-бутилметиловым эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

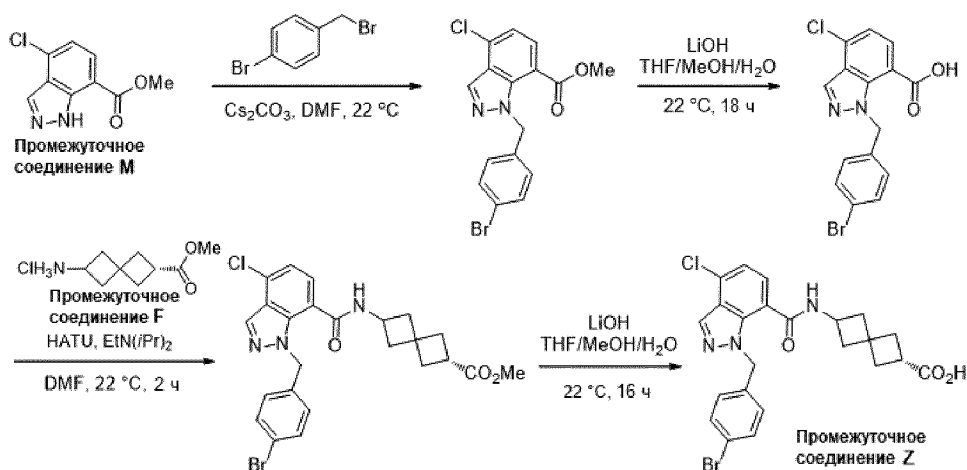
[000231] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (*S_a*)-метил-6-(4-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бежевого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

Промежуточное соединение Y: Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



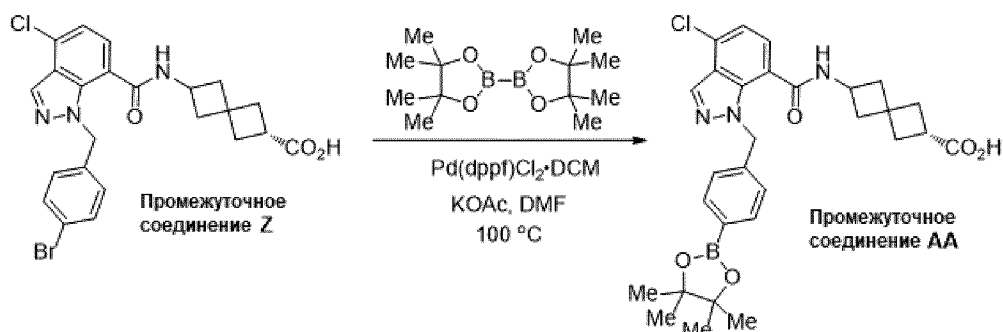
[000232] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом (Astatech, CAS# 1022931-83-4) на Стадии 1.

Промежуточное соединение Z: Получение (*S_a*)-6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



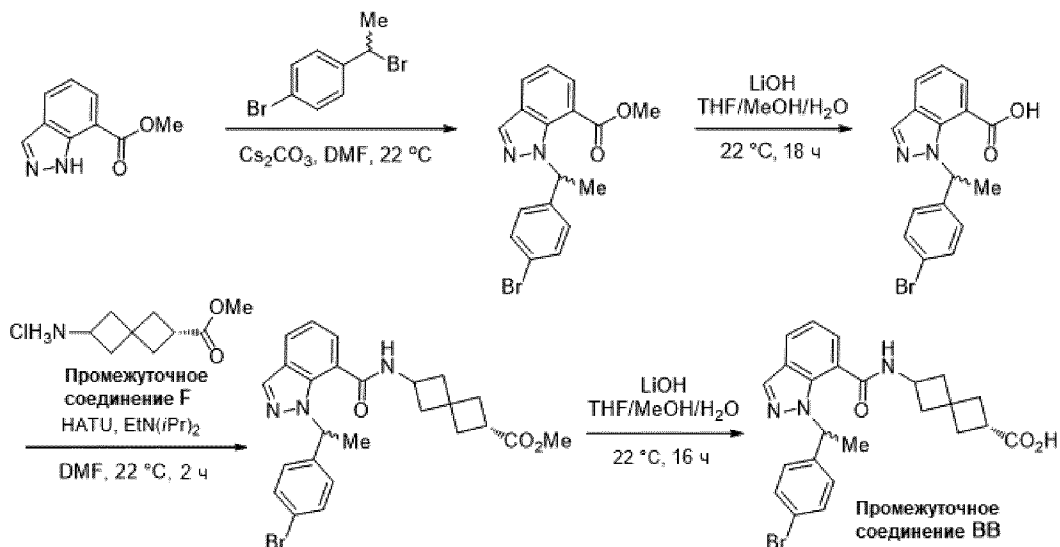
[000233] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на Стадии 1.

Промежуточное соединение AA: Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



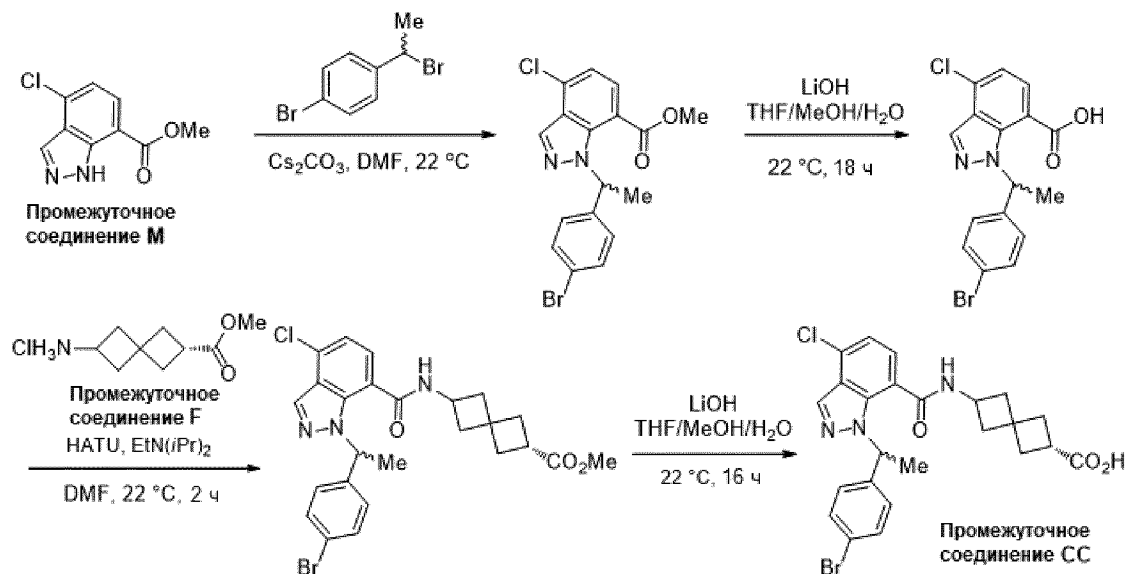
[000234] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение E, но заменяя Промежуточное соединение C Промежуточным соединением Z.

Промежуточное соединение BB: Получение (*S_a*)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

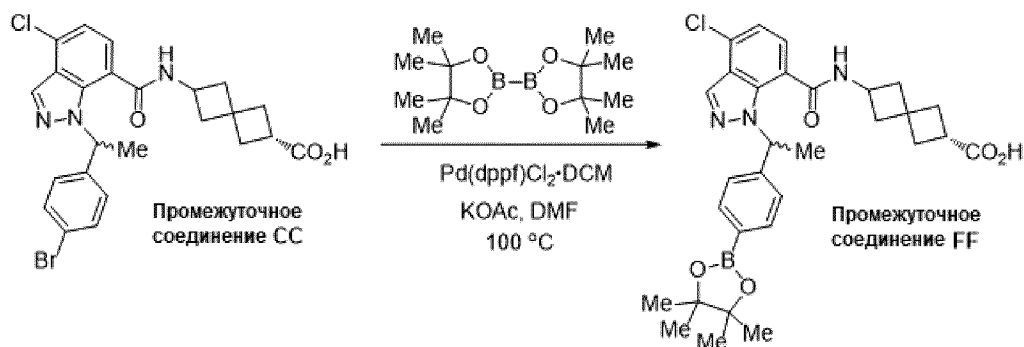


[000235] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) и Промежуточное соединение M метил-1*H*-индазол-7-карбоксилатом (Combi-Blocks, CAS# 755752-82-0) на Стадии 1.

Промежуточное соединение CC: Получение (*S_a*)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

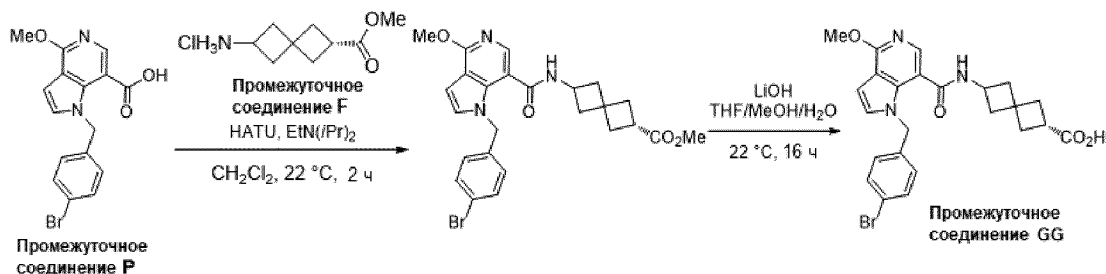


[000236] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) на Стадии 1.



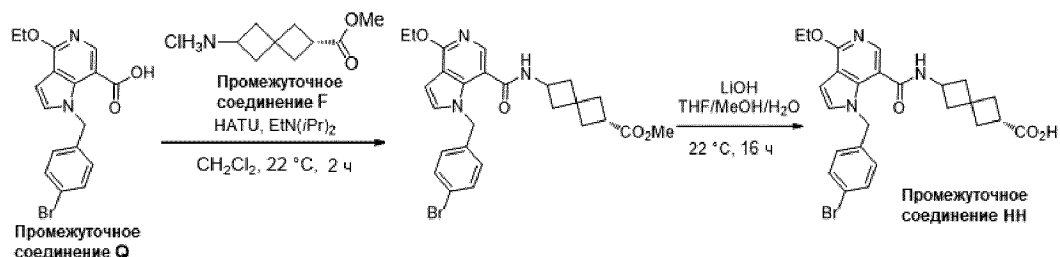
[000239] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение E, но заменяя Промежуточное соединение C Промежуточным соединением CC.

Промежуточное соединение GG: Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



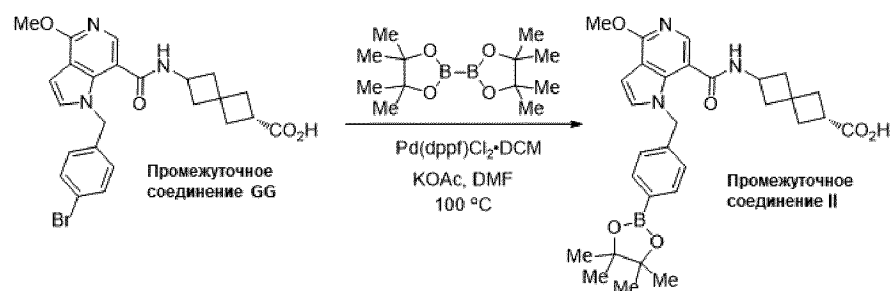
[000240] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но заменяя Промежуточное соединение B Промежуточным соединением P.

Промежуточное соединение HH: Получение (S_a)-6-(1-(4-бромбензил)-4-этокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



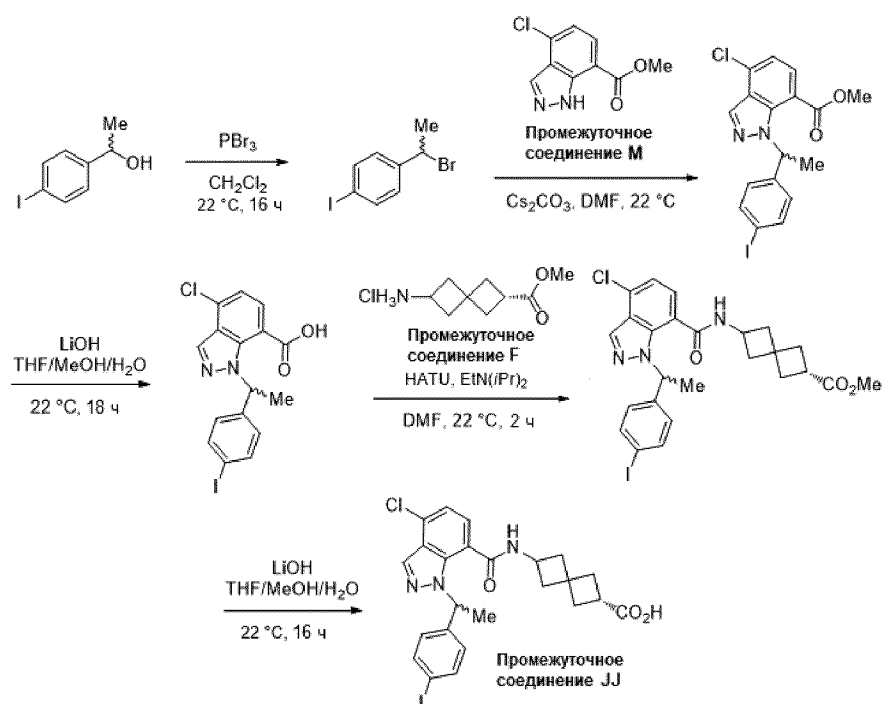
[000241] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение R, но заменяя Промежуточное соединение B Промежуточным соединением Q.

Промежуточное соединение II: Получение (S_a)-6-(4-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо-ролан-2-ил)бензил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



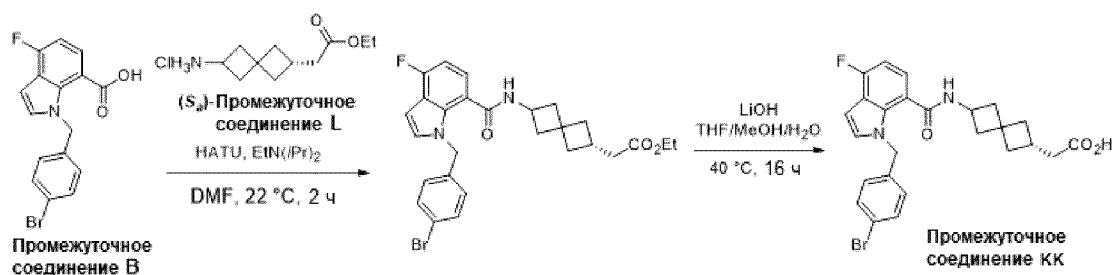
[000242] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение E, но заменяя Промежуточное соединение C Промежуточным соединением GG.

Промежуточное соединение JJ: Получение (*S_a*)-6-(1-(1-(4-йодфенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



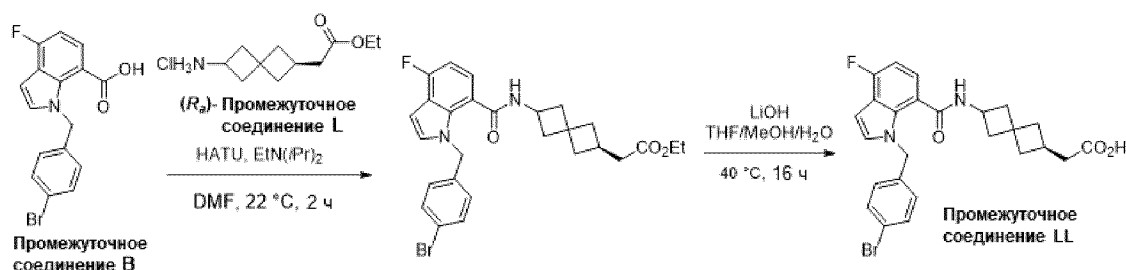
[000243] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 1-(1-бромэтил)-4-йодбензолом на Стадии 1. Собственно 1-(1-бромэтил)-4-йодбензол получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение G, но заменяя (6-фторнафталин-2-ил)метанол 1-(4-йодфенил)этан-1-олом (Enamine, CAS# 53207-29-7) на Стадии 2.

Промежуточное соединение KK: Получение (*S_a*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



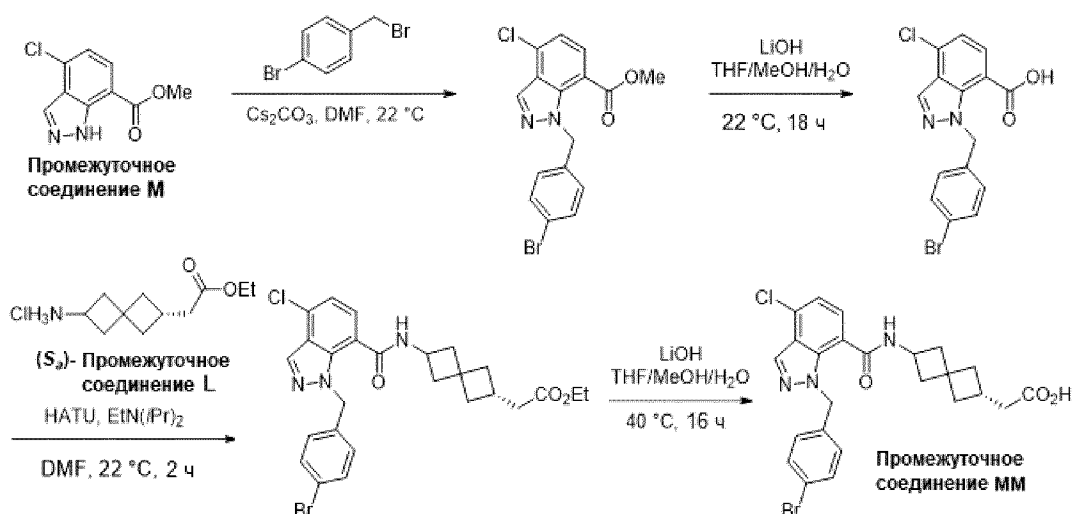
[000244] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение С, но заменяя (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (*Sa*)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлоридом (Промежуточное соединение (*Sa*)-L).

Промежуточное соединение LL: Получение (*Ra*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



[000245] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение С, но заменяя (*rac*)-метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата гидрохлорид (*Ra*)-этил-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)ацетата гидрохлоридом (Промежуточное соединение (*Ra*)-L).

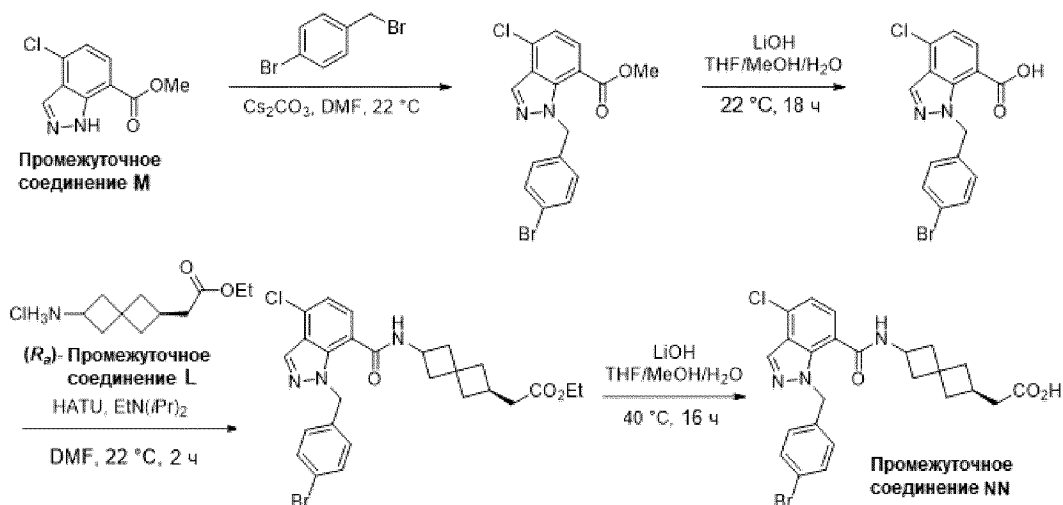
Промежуточное соединение MM: Получение (*Sa*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



[000246] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на

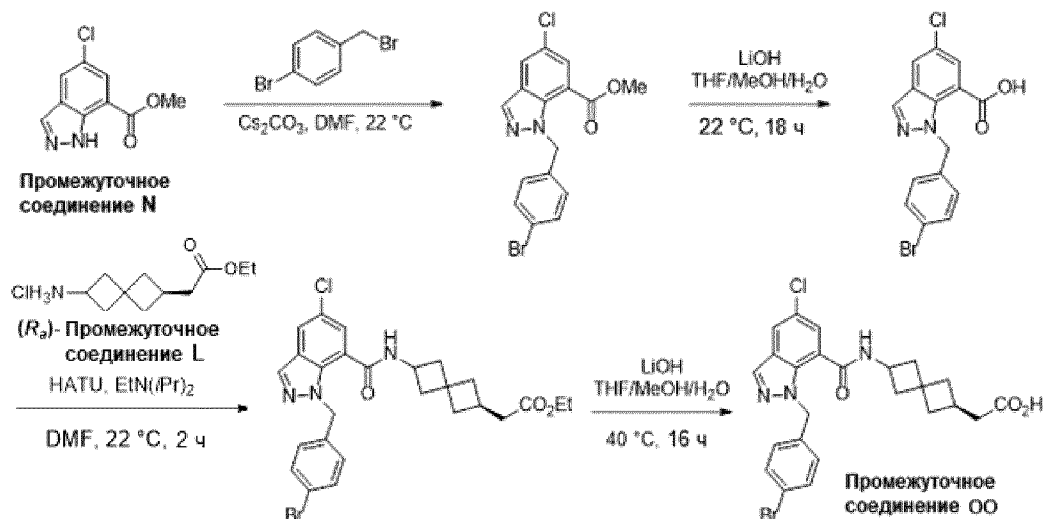
Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*S_a*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение NN: Получение (*R_a*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



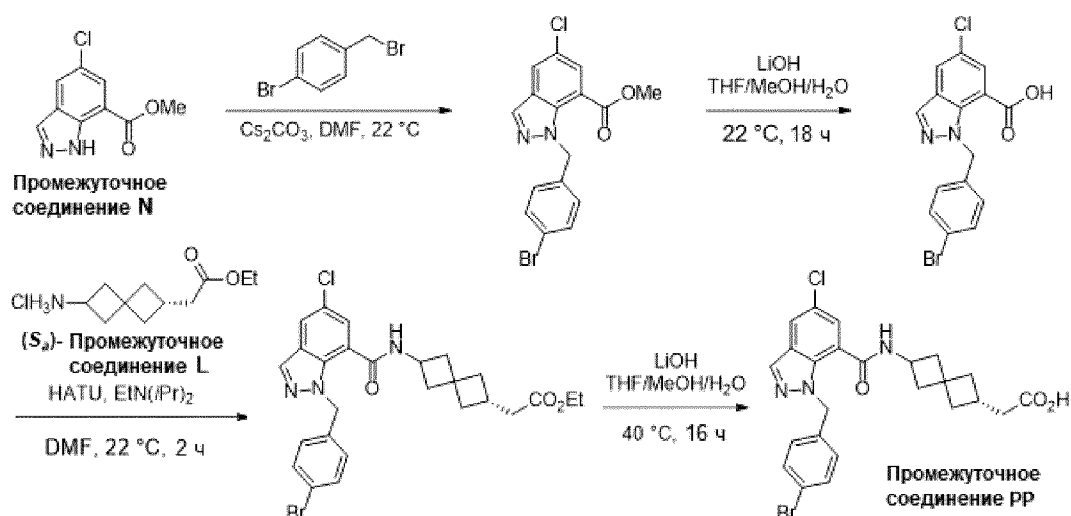
[000247] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*R_a*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение OO: Получение (*R_a*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



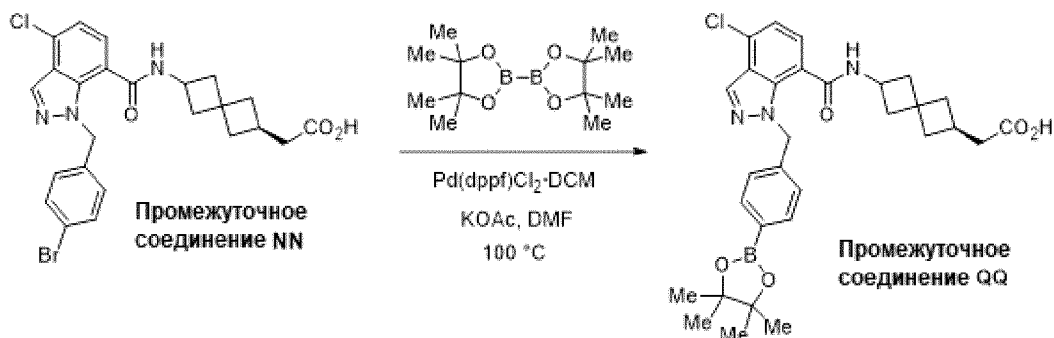
[000248] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*R_a*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение PP: Получение (*S_a*)-2-(6-(1-(4-бромбензил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



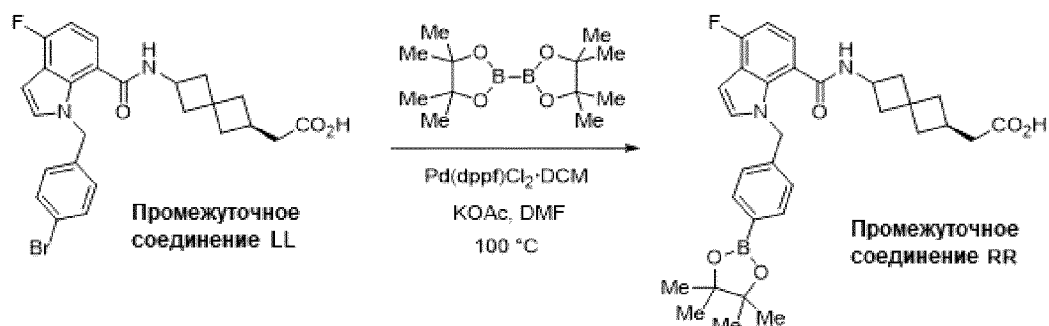
[000249] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 4-бромбензилбромидом на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*S_a*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение QQ: Получение (*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



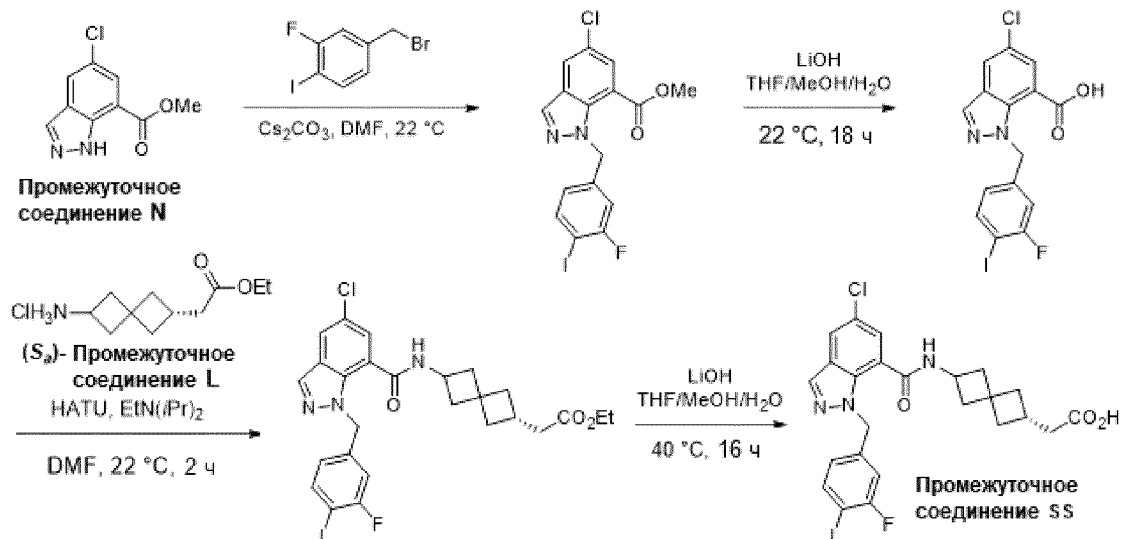
[000250] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение E, но заменяя Промежуточное соединение C Промежуточным соединением NN.

Промежуточное соединение RR: Получение (*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобо́ролан-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



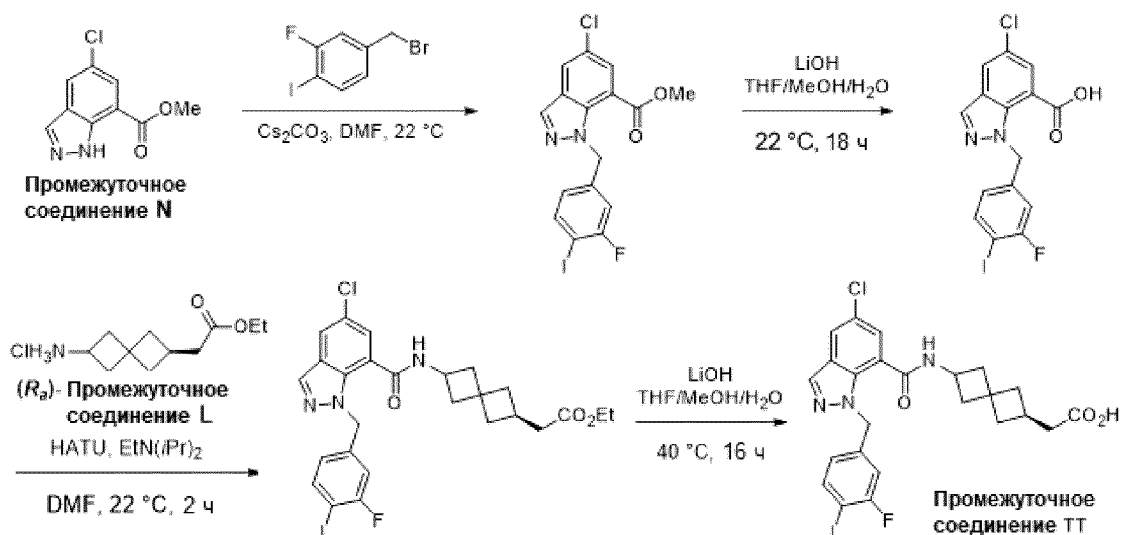
[000251] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение E, но заменяя Промежуточное соединение C Промежуточным соединением LL.

Промежуточное соединение SS: Получение (*S_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



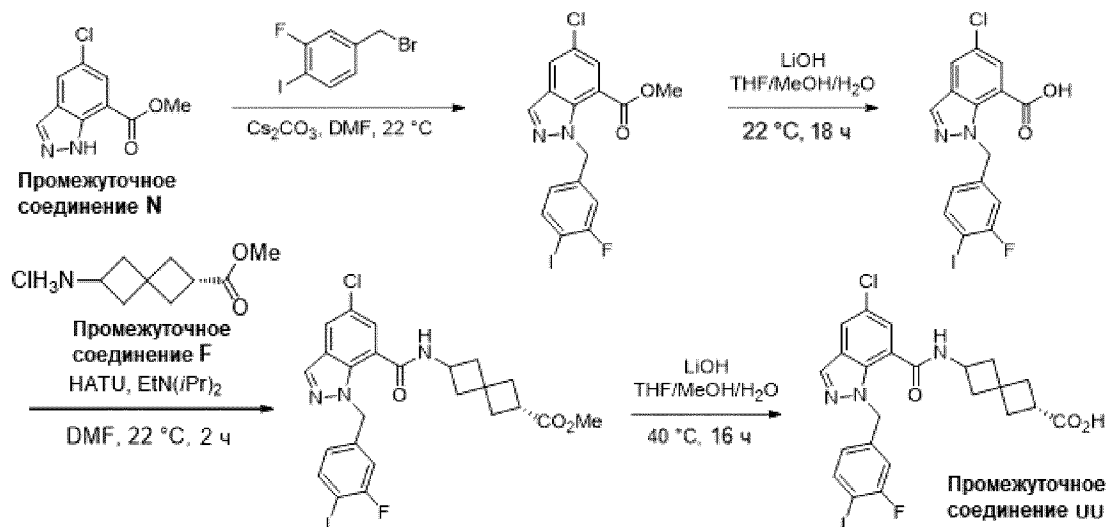
[000252] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*S_a*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение TT: Получение (*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



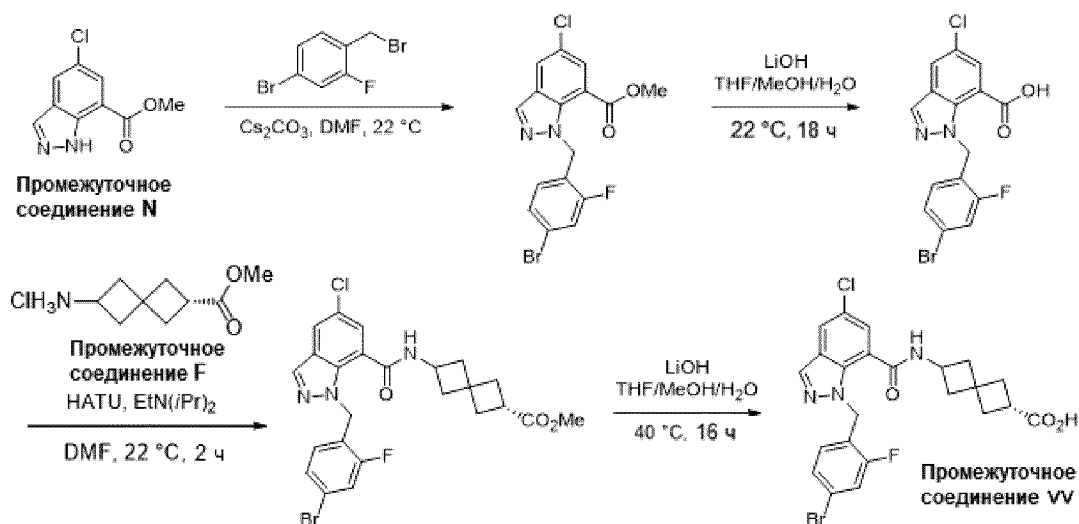
[000253] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N, заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F Промежуточным соединением (*R*)-L на Стадии 3.

Промежуточное соединение UU: Получение (*S*)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



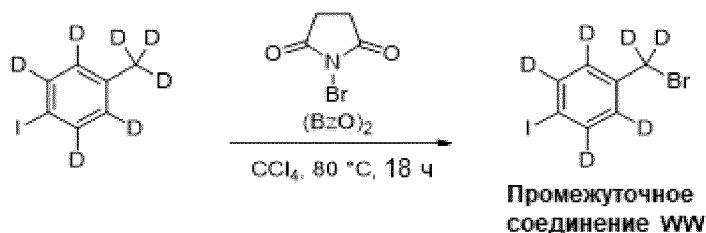
[000254] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид 3-фтор-4-йодбензилбромидом на Стадии 1.

Промежуточное соединение VV: Получение (*S*)-6-(1-(4-бром-2-фторбензил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



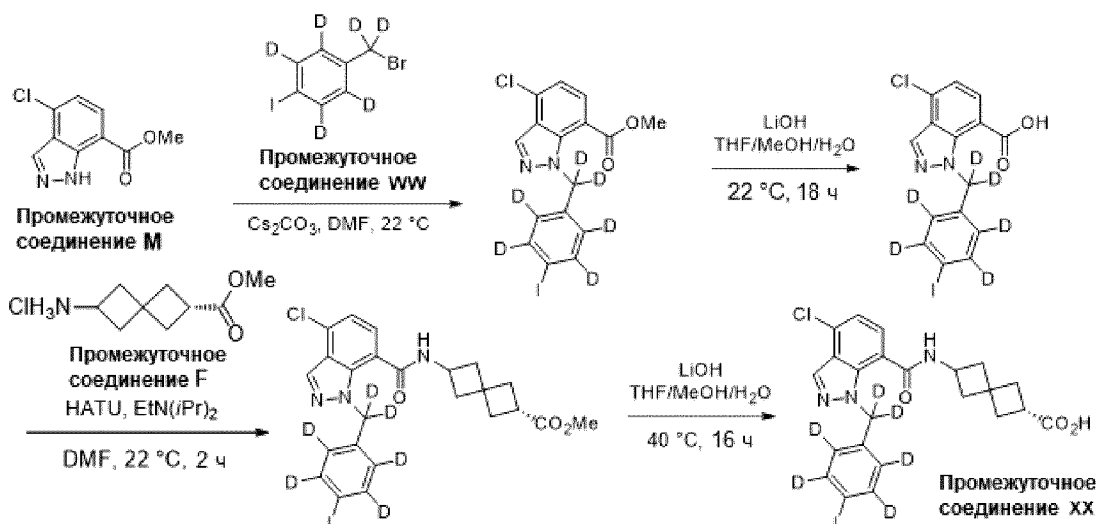
[000255] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид 4-бром-2-фторбензилбромидом на Стадии 1.

Промежуточное соединение WW: Получение 1-(бромметил-d₂)-4-йодбензол-2,3,5,6-d₄



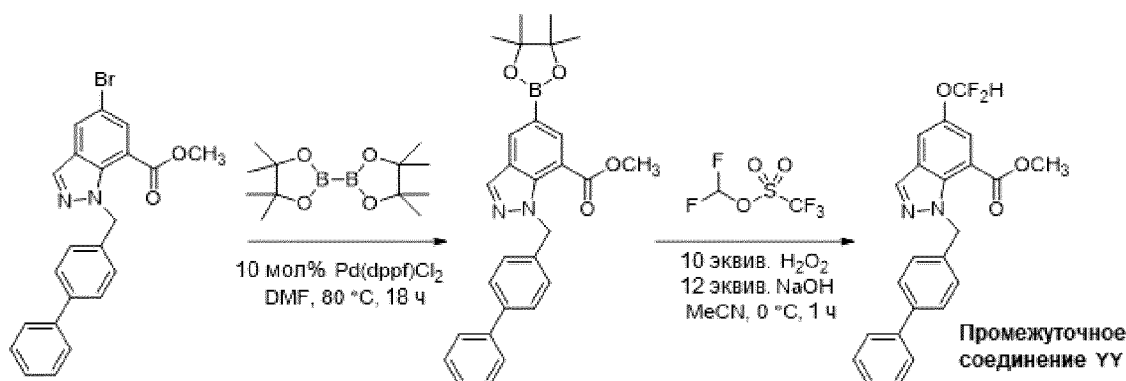
[000256] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли 4-йодтолуол-d₇ (1 эквив., CDN Isotopes, CAS# 1039678), N-бромсукцинимид (1,2 эквив., Sigma-Aldrich, CAS# 128-08-5) и бензоилпероксид (0,5 эквив., Sigma-Aldrich, CAS# 94-36-0) в тетрахлориде углерода (0,02 M). Полученный раствор оставляли перемешиваться при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение XX: Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-((4-йодфенил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000257] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N и заменяя 4-йодбензилбромид Промежуточным соединением WW на Стадии 1.

Промежуточное соединение YY: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1H-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилата

[000258] Указанное соединение получали аналогичным образом, как и на Стадии 1 получения Промежуточного соединения A, но используя коммерчески доступные метил-5-бром-1H-индазол-7-карбоксилат и 4-(бромметил)-1,1'-бифенил. Целевой продукт получали в виде белого твердого вещества после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах).

Стадия 2: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-индазол-7-карбоксилата

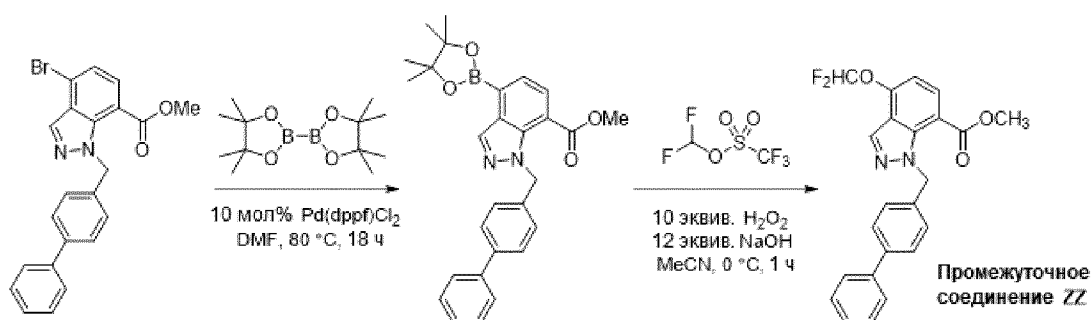
[000259] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1H-индазол-7-

карбоксилат (1,0 эквив.), катализатор $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 эквив.), ацетат калия (3,0 эквив.), бис(пинаколато)дибор (1,5 эквив.) и DMF (0,2 М). Полученную смесь дегазировали равномерным потоком N_2 в течение 15 мин, а затем нагревали до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 18 ч в течение ночи. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 86%).

Стадия 3: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1*H*-индазол-7-карбоксилата

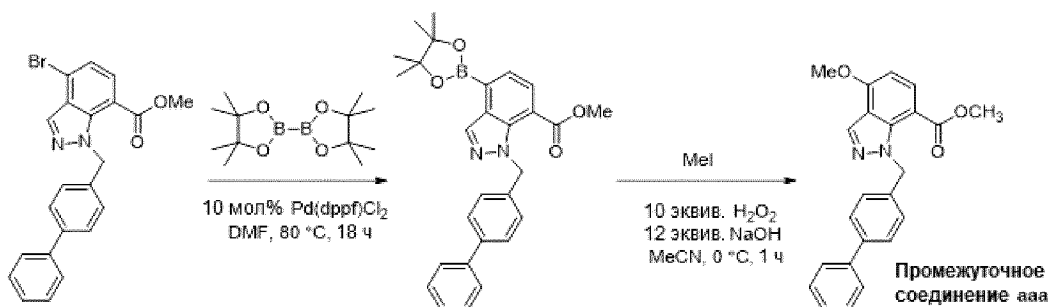
[000260] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1,0 эквив.), MeCN (0,2 М) и пероксид водорода (30% в воде, 10 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего методом LCMS-анализа обнаруживали формирование фенольного продукта. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления MeCN, водную смесь вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические слои концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли 2:1 смесью MeCN:вода (0,3 М), добавляли твердый гидроксид калия (12 эквив.), и перемешивали смесь до получения раствора. На этом этапе, добавляли дифторметилтрифлат (3,0 эквив., CAS# 1885-46-7), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Методом LCMS-анализа смеси обнаруживали формирование продукта, но все еще остающийся фенол. Смесь гасили добавлением воды (2 объема) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×) и наносили на колонку с силикагелем. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-50% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт в виде бесцветного масла (выход 10%).

Промежуточное соединение ZZ: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1*H*-индазол-7-карбоксилата



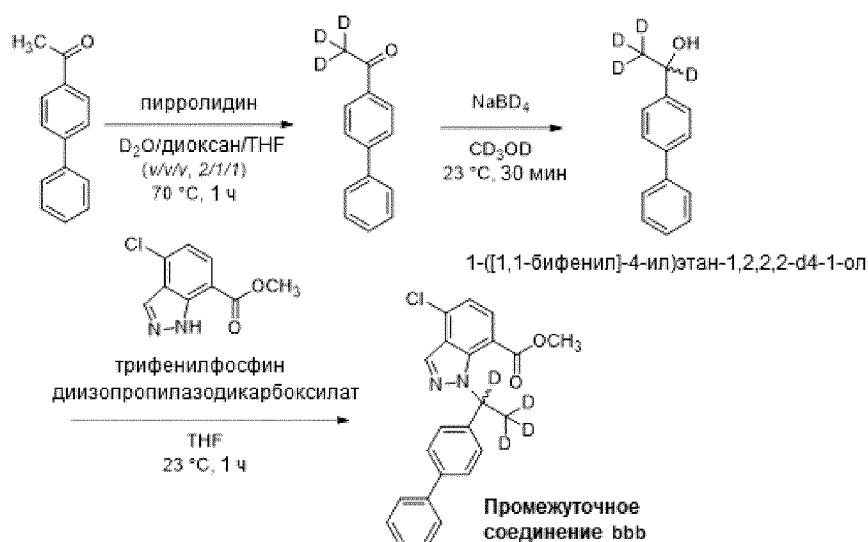
[000261] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение YY, но заменяя метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1*H*-индазол-7-карбоксилат метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-1*H*-индазол-7-карбоксилатом, который получали аналогичным образом, как и на Стадии 1 получения Промежуточного соединения X, используя коммерчески доступные метил-4-бром-1*H*-индазол-7-карбоксилат и 4-(бромметил)-1,1'-бифенил.

Промежуточное соединение aaa: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-индазол-7-карбоксилата



[000262] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение ZZ, но заменяя дифторметилтрифлат метилиодидом на Стадии 2.

Промежуточное соединение bbb: Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1: Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-она-2,2,2-*d*₃

[000263] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-(4-фенилфенил)этанон (1,0 эквив.), пирролидин (0,1 эквив.) и D₂O (D, 99,96%, Cambridge Isotope Laboratories)/THF/диоксан (0,3 М, об./об./об. = 2/1/1). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный

картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 96%).

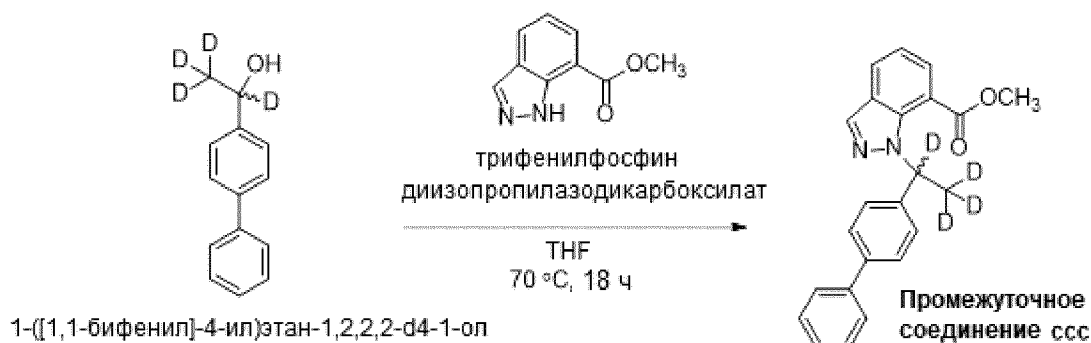
Стадия 2: Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d₄-1-ола

[000264] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 2,2,2-тридейтеро-1-(4-фенилфенил)этанон (1,0 эквив.) и CD₃OD (0,5 M). Порциями добавляли NaBD₄ (1,5 эквив.). Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, сушили и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 98%).

Стадия 3: Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилата

[000265] В реакционный сосуд, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d₄-1-ол (1,5 эквив.), метил-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1,0 эквив.), трифенилфосфин (1,3 эквив.) и THF (0,3 M). Смесь охлаждали на бане со льдом, по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,2 эквив.), и перемешивали в течение 10 минут до растворения реагентов. После этого, охлаждающую баню удаляли, и перемешивали смесь дополнительно в течение 1 часа. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-80% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт (выход 68%).

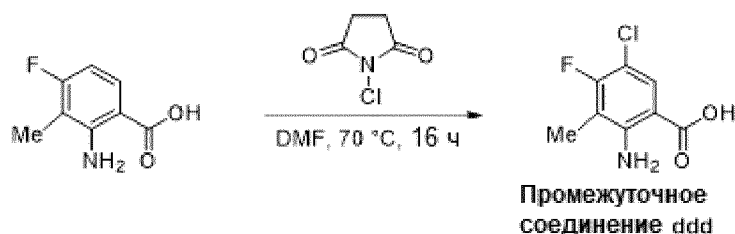
Промежуточное соединение ссс: Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1*H*-индазол-7-карбоксилата



Стадия 1: Получение метил-1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1*H*-индазол-7-карбоксилата

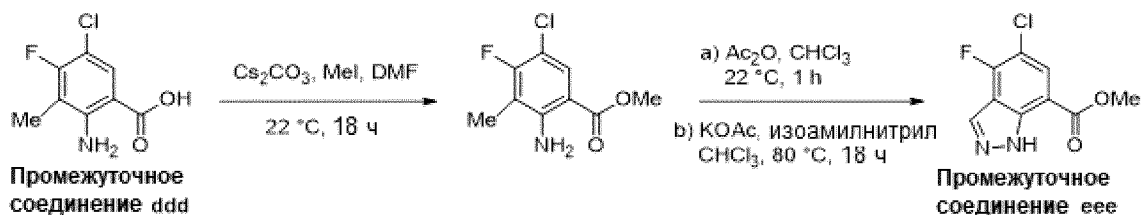
[000266] В реакционный сосуд, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1,2,2,2-d₄-1-ол (1,5 эквив.), метил-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1,0 эквив.), трифенилфосфин (1,3 эквив.) и THF (0,3 М). Смесь охлаждали на бане со льдом, по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,2 эквив.), и перемешивали в течение 10 минут до растворения реагентов. После этого, охлаждающую баню удаляли, и нагревали смесь при 70°C в течение 18 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали завершение реакции. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 0%-60% EtOAc в гексанах) получали целевой продукт (выход 28%).

Промежуточное соединение ddd: Получение 2-амино-5-хлор-4-фтор-3-метилбензойной кислоты



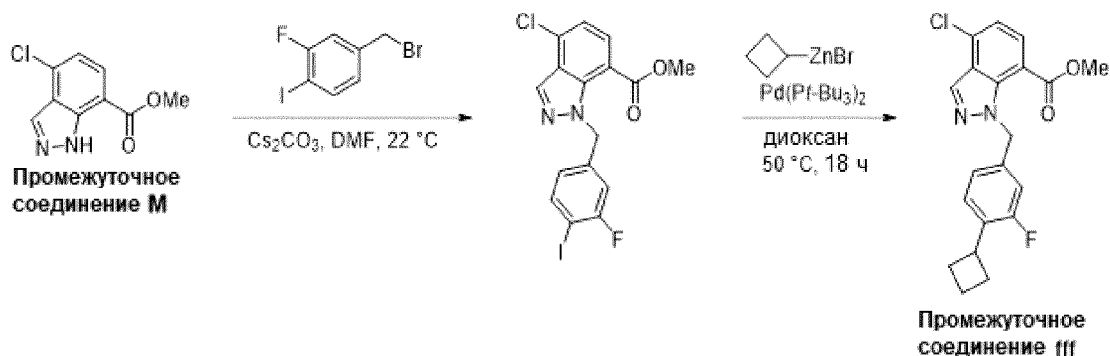
[000267] К раствору 2-амино-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (1 эквив., Enamine, CAS# 129833-28-9) в DMF (0,12 М) при 22°C добавляли *N*-хлорсукцинимид (1 эквив., Sigma-Aldrich, CAS# 128-09-6). Полученный раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение 16 часов. Методом LCMS-анализа обнаруживали формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (выход 58%).

Промежуточное соединение eee: Получение метил-5-хлор-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксилата



[000268] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Промежуточное соединение М**, заменяя 2-амино-4-хлор-3-метилбензойную кислоту **Промежуточным соединением ddd** на Стадии 1.

Промежуточное соединение fff: Получение метил-4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата



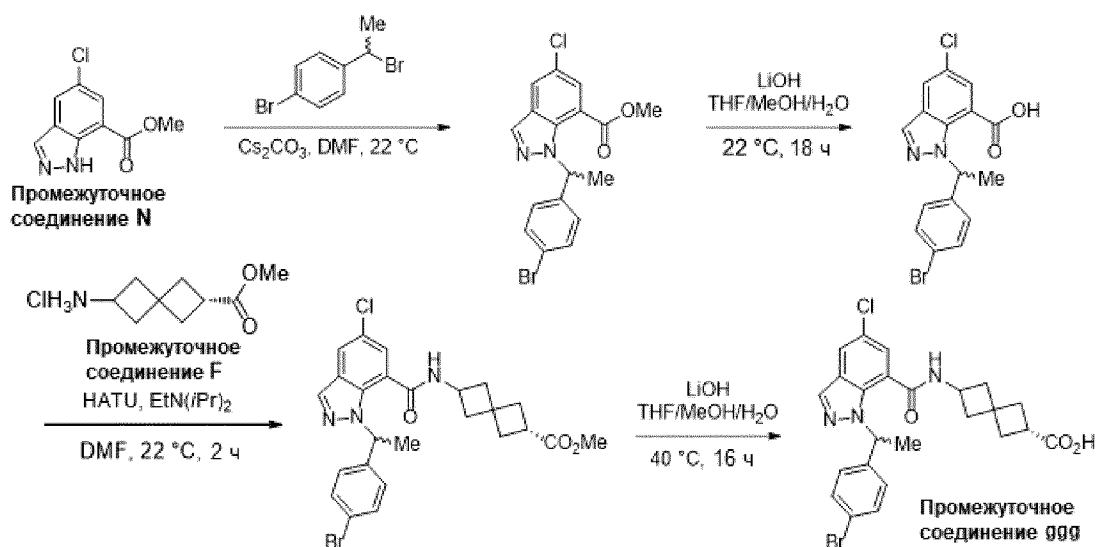
Стадия 1: Получение метил-4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата

[000269] Получали аналогичным образом, как и **Промежуточное соединение Y** на Стадии 1.

Стадия 2: Получение метил-4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индол-7-карбоксилата

[000270] В круглодонную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой, добавляли метил-4-хлор-1-(3-фтор-4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0) (0,1 эквив., Apollo Scientific, CAS# 53199-31-8) в диоксане (0,06 М). Полученную суспензию приповерхностно барботировали азотом в течение 10 мин, а затем добавляли циклобутилцинк бромид (1,5 эквив., 0,5 М в THF, Rieke Metals, CAS# 1019205-65-2). Колбу герметизировали, и перемешивали в течение ночи при 50°C. Методом LCMS-анализа обнаруживали большое количество оставшегося исходного вещества. Добавляли дополнительное количество катализатора, приповерхностно барботировали N₂, добавляли 2,5 эквив. цинката, перемешивали в течение ночи при 50°C. Методом LCMS-анализа обнаруживали хорошее формирование продукта. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1N HCl. Органический слой промывали 1N NaOH, соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

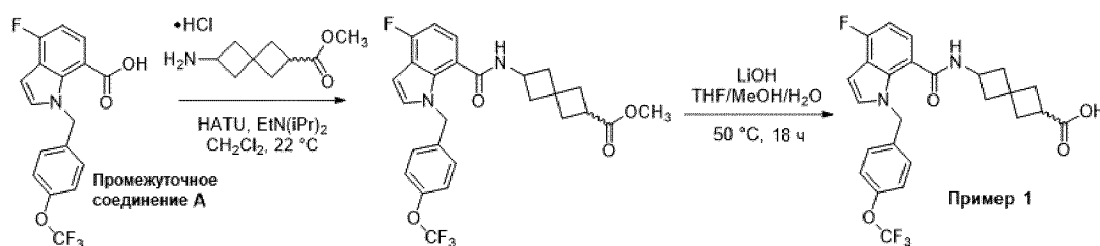
Промежуточное соединение ggg: Получение (S_a)-6-(1-(1-(4-бромфенил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000271] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение X, но заменяя Промежуточное соединение M Промежуточным соединением N и 4-йодбензилбромид 1-бром-4-(1-бромэтил)бензолом (Combi-Blocks, CAS# 159755-11-0) на Стадии 1.

Пример 1

Получение (rac)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение (rac)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

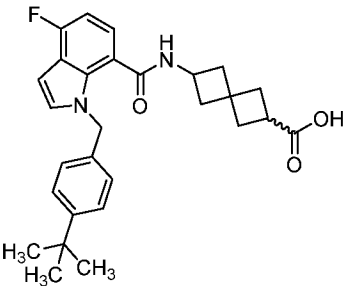
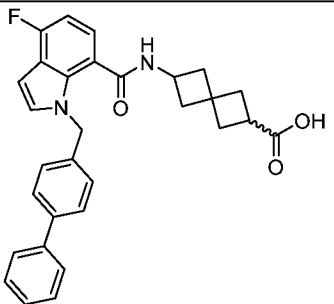
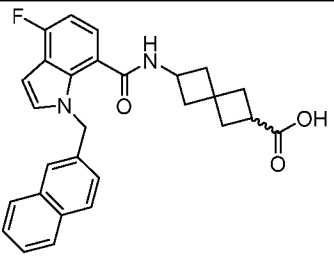
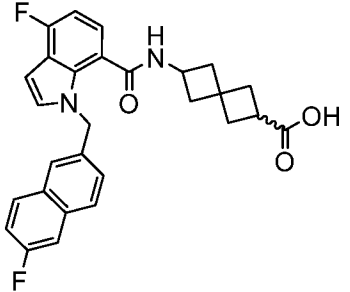
[000272] Во флакон с образцом укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли Промежуточное соединение A (1,0 эквив.), HATU (1,2 эквив.), (rac)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорид (1,1 эквив., Enamine, CAS# 1808249-67-3) и дихлорметан (0,25 M). Суспензию перемешивали при 22 °C в течение 10 мин, затем обрабатывали основанием Хунига (3,0 эквив.) и перемешивали при 22 °C в течение 2 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы

Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-75% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 77%). LCMS (ESI⁺): 505 (M+1)⁺.

Стадия 2: Получение *(rac)*-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

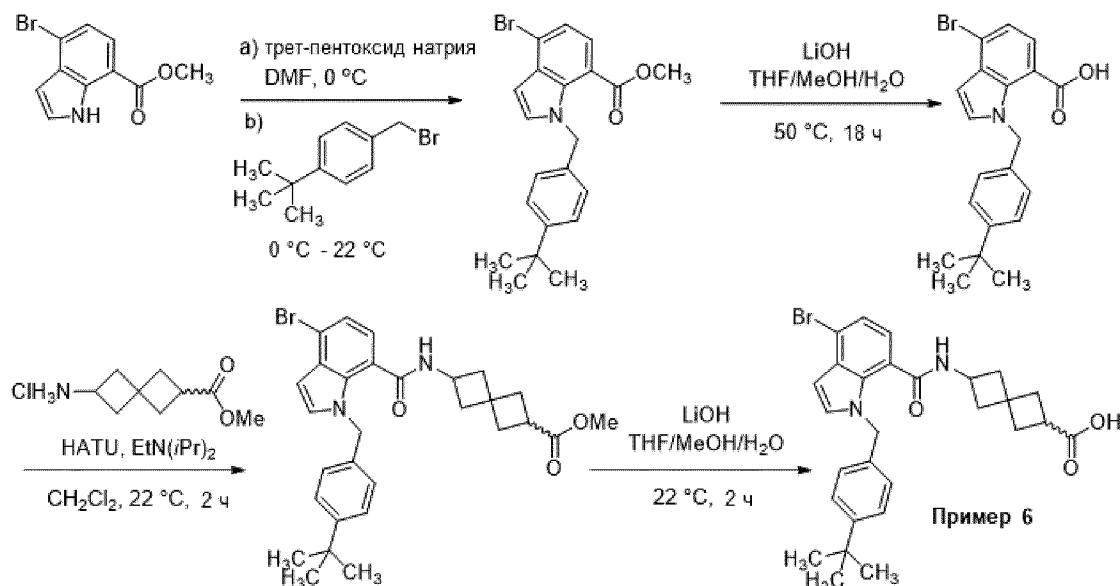
[000273] К раствору метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в MeOH (0,4 М) и THF (0,4 М) добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (2,5 эквив.). Раствор нагревали до 50°C на термоблоке в течение 18 ч в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой C1-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 71%). ¹H-ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 12,01 (ушир. с, 1H), 8,43 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,07 (дд, *J* = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,83 (дд, *J* = 10,0, 8,0 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,14 – 4,08 (м, 1H), 2,92 – 2,83 (м, 1H), 2,25 – 2,07 (м, 6H), 1,98 – 1,66 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 491 (M+1)⁺.

[000274] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 1**, заменяя 4-трифторметоксибензилбромид серией коммерчески доступных бензилбромидов при получении **Промежуточного соединения А**. **Пример 5** получали аналогичным образом, как и **Пример 1**, заменяя 4-трифторметоксибензилбромид **Промежуточным соединением G**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 2	 <i>(rac)</i>-6-(1-(4-(<i>tert</i>-бутил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	462,56	463 (M+1) ⁺
Пример 3	 <i>(rac)</i>-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	482,56	483 (M+1) ⁺
Пример 4	 <i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	456,52	457 (M+1) ⁺
Пример 5	 <i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	474,51	475 (M+1) ⁺

Пример 6

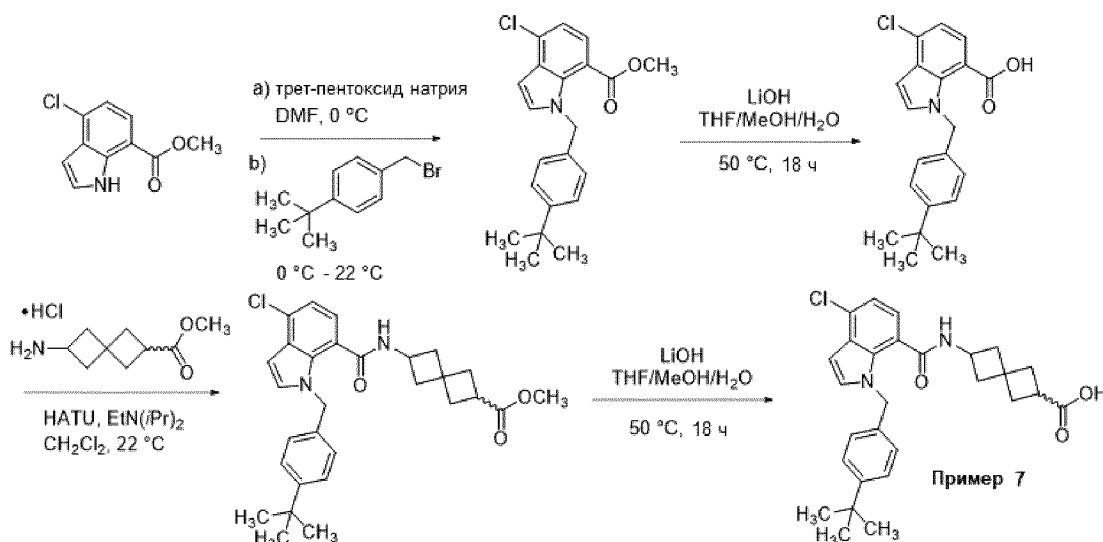
Получение **(*рац*)-6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты**



[000275] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Промежуточные соединения В и С, Стадии 1-3, заменяя метил-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилат метил-4-бром-1*H*-индол-7-карбоксилатом (Ark Pharm, CAS# 1224724-39-3) на Стадии 1 получения Промежуточного соединения В. LCMS (ESI⁺): 523/525 (M+1)⁺.

Пример 7

Получение **(*рац*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты**



Стадия 1: Получение метил-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксилата

[000276] Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксилат (1,0 эквив., Enamine, CAS# 1427413-45-3), *трет*-пентоксид натрия (1,5 эквив.) и DMF (0,4 М). Раствор охлаждали до 0 °C на

бане со льдом, обрабатывали 4-*трет*-бутилбензилбромидом (1,2 эквив., Aldrich, CAS# 18880-00-7), и оставляли смесь нагреваться до 22°C в течение 18 часов в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением прозрачного масла (выход 29%). LCMS (ESI⁺): 355 (M+1)⁺.

Стадия 2: Получение 1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты [000277] Раствор метил-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксилата (1,0 эквив.) в смеси THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М) обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 эквив.) и нагревали на алюминиевом термоблоке до 50°C в течение 18 часов. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением белого твердого вещества (выход 94%).

Стадия 3: Получение (*rac*)-метил-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000278] В 20-мл флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 эквив.), HATU (1,2 эквив.) и дихлорметан (0,3 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали (*rac*)-метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлоридом (1,1 эквив., Enamine, CAS# 1808249-67-3), а затем основанием Хунига (3,0 эквив.), и перемешивали при 22°C в течение 2 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали

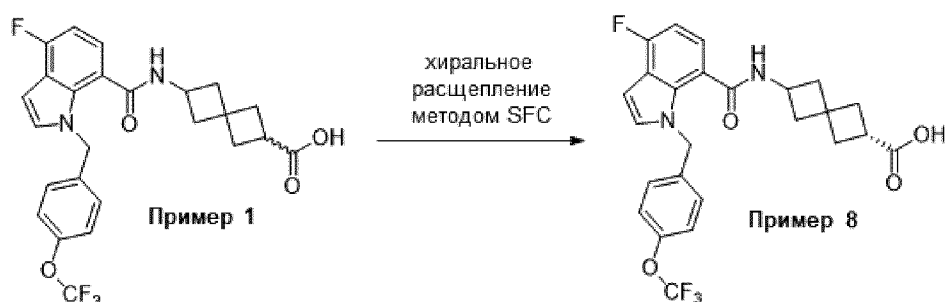
CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества (выход 96%). LCMS (ESI⁺): 493 (M+1)⁺.

Стадия 4: Получение (*rac*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000279] В 20-мл флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.), THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 эквив.) и нагревали до 50°C в течение 18 ч с использованием алюминиевого термоблока. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток наносили на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 70%). ¹H-ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 12,02 (с, 1H), 8,50 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,61 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,16 (каж. пентет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,92 – 2,84 (м, 1H), 2,29 – 1,94 (м, 6H), 1,82 – 1,71 (м, 2H), 1,19 (с, 9H). LCMS (ESI⁺): 479 (M+1)⁺.

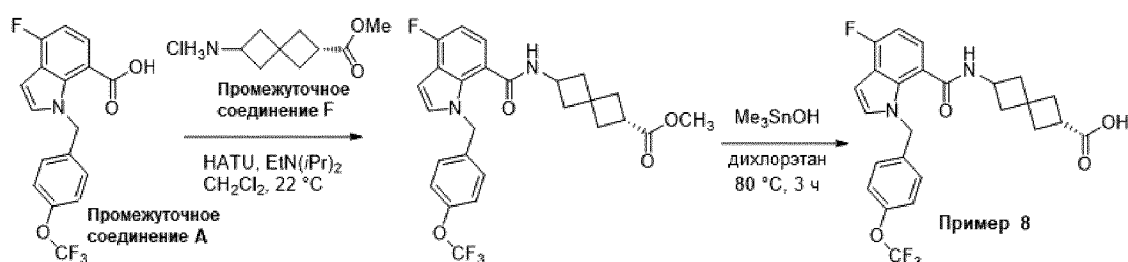
Пример 8

Получение (*Sa*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота (элюируемый вторым энантиомер)



[000280] Соединение **Примера 1** расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac IC (5 мкм, 10 × 250 мм), элюируя 30% *i*PrOH со скоростью потока 10 мл/мин в течение 15 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 7,4 мин, и элюируемый вторым энантиомер – 9,9 мин. Элюируемый вторым энантиомер, **Пример 8**, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI+): 491 (M+1)⁺.

[000281] Альтернативная методика получения **Примера 8**: (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (элюируемый вторым энантиомер) получали с использованием **Промежуточного соединения F**.



Стадия 1: Получение (*S_a*)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

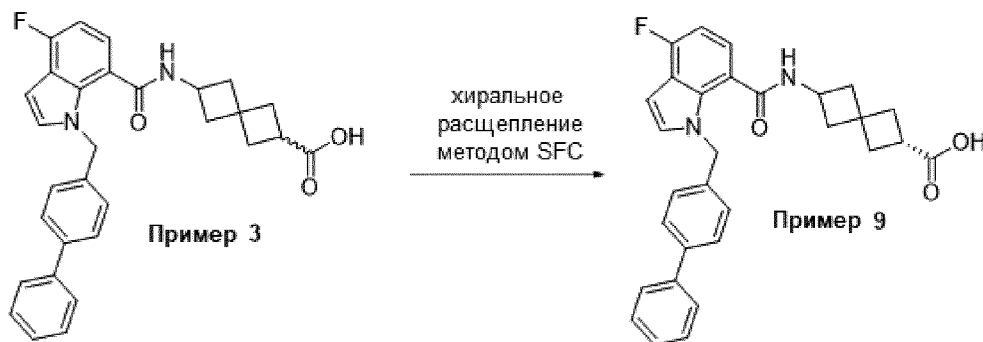
[000282] Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли **Промежуточное соединение A** (1,0 эквив.), HATU (1,2 эквив.), элюируемый первым энантиомер **Промежуточного соединения F** (1,2 эквив.) и дихлорметан (0,25 М). Суспензию перемешивали при 22°C в течение 10 мин, обрабатывали основанием Хунига (3,0 эквив.) и перемешивали при 22°C в течение 2 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-75% EtOAc в гексанах в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 90%). LCMS (ESI+): 505 (M+1)⁺.

Стадия 2: Получение (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000283] Раствор (*S_a*)-метил-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 эквив.), гидроксида триметилолова (5,0 эквив., Alfa, CAS# 56-24-6) и дихлорэтана (0,2 M) нагревали до 80°C на масляной бане в течение 3 часов. Полученный раствор охлаждали до 22°C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты и вливали в разделительный картридж с привитой C1-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 70%). LCMS (ESI+): 491 (M+1)⁺. Методом хирального SFC-анализа обнаруживали, что эпимеризация не происходила, и вещество сохраняло энантиомерную чистоту >99%.

Пример 9

Получение (*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (элюируемый вторым энантиомер)

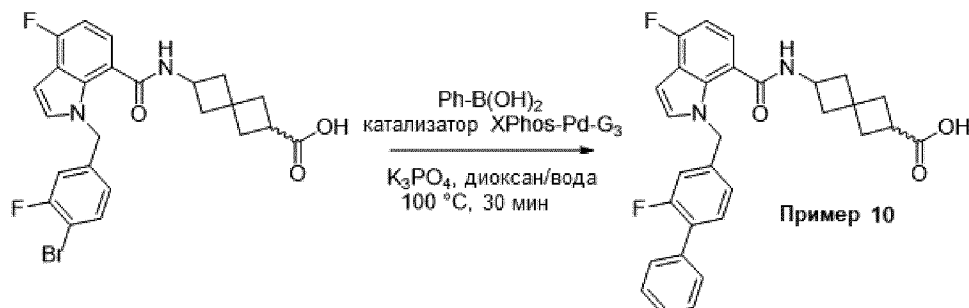


[000284] Рацемическое соединение, **Пример 3**, расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac OJ (5 мкм, 10 × 250 мм), элюируя 55% MeOH со скоростью потока 10 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 4,1 мин, и элюируемый вторым энантиомер – 5,3 мин. Элюируемый вторым энантиомер, **Пример 9**, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. ¹H-ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 12,05 (с, 1H), 8,49 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 2 H), 7,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,41 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,31 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, *J* = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,85-6,80 (м, 1H), 6,66

(д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,25 – 4,15 (м, 1H), 2,92 – 2,84 (м, 1H), 2,37 – 2,17 (м, 2H), 2,21 – 2,10 (м, 2H), 2,07 – 1,89 (м, 2H), 1,82 – 1,74 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 483 (M+1)⁺.

Пример 10

Получение *(rac)*-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадии 1-4: Получение *(rac)*-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

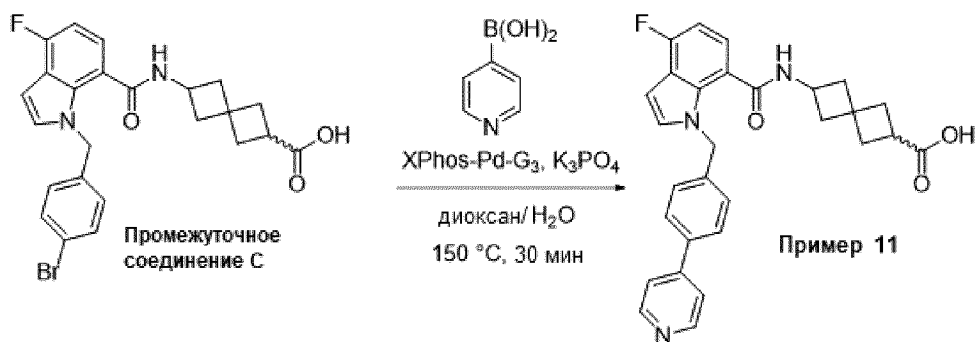
[000285] Получали аналогичным образом, как и **Промежуточные соединения В** и **С** с использованием 1-бром-4-(бромметил)-2-фторбензола (Aldrich, CAS# 76283-09-5) вместо 4-бромбензилбромида на **Стадии 1** получения **Промежуточного соединения В**.

Стадия 5: Получение *(rac)*-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000286] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли *(rac)*-6-(1-(4-бром-3-фторбензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (1,0 эквив.), катализатор XPhos-Pd-G3 (0,02 эквив., Strem, CAS#1445085-55-1), фенилбороновую кислоту (1,5 эквив.), фосфат калия (3,0 эквив.) и смесь диоксан:вода (10:1, 0,3 M). Флакон герметизировали и продували постоянным потоком N₂ в течение 15 мин. Флакон нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры, наносили прямо на предварительный картридж с C18 силикагелем и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 26%). LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

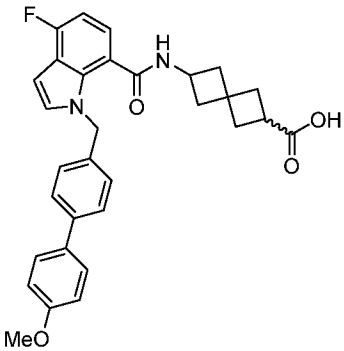
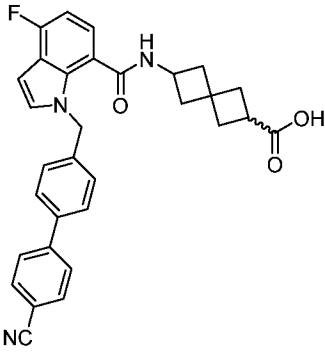
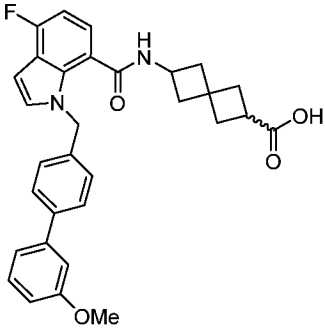
Пример 11

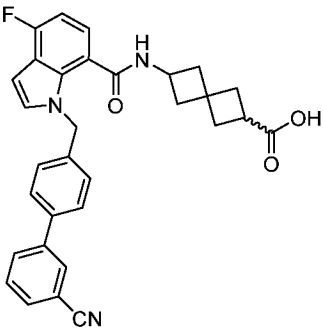
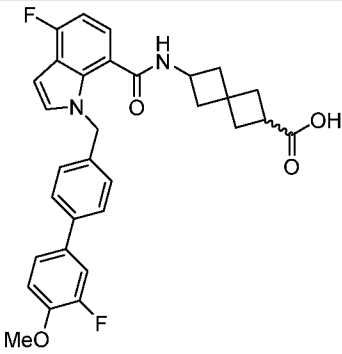
Получение *(rac)*-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000287] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение С** (1 эквив.), 4-пиридинилбороновую кислоту (3,0 эквив.) и катализатор XPhos-Pd-G3 (0,1 эквив., Strem, CAS#1445085-55-1), и герметично закрывали флакон тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (выход 26%). ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,58 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 8,47 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,77 – 7,56 (м, 5H), 7,08 (дд, J = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,83 (дд, J = 10,0, 8,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,17 – 4,15 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, J = 8,5 Гц, 1H), 2,37 – 1,87 (м, 6H), 1,84 – 1,68 (м, 2H). LCMS (ESI+): 484 (M+1)⁺.

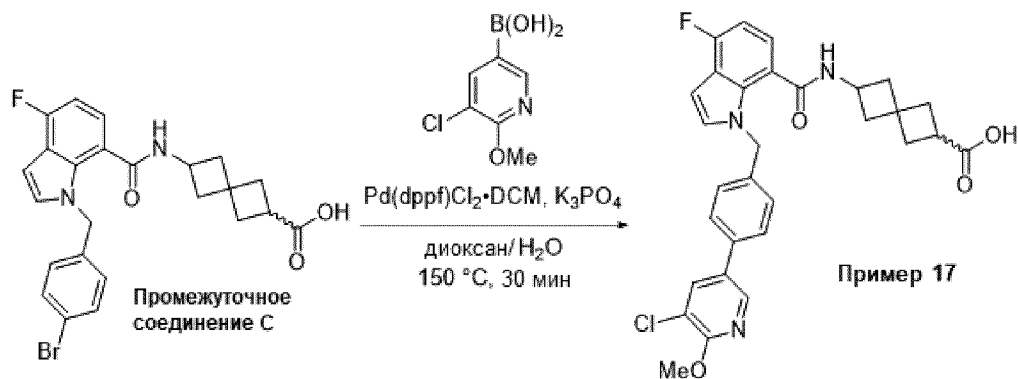
[000288] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 11**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения С** и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты или боронатного эфира при температурах в диапазоне 120–150°C и с продолжительностью 10–30 минут в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 12	 <i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	512,21	535 (M+Na) ⁺
Пример 13	 <i>(rac)</i>-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,57	508 (M+1) ⁺
Пример 14	 <i>(rac)</i>-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	512,21	513 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 15	 (<i>rac</i>)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,56	508 (M+1) ⁺
Пример 16	 (<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,57	531 (M+1) ⁺

Пример 17

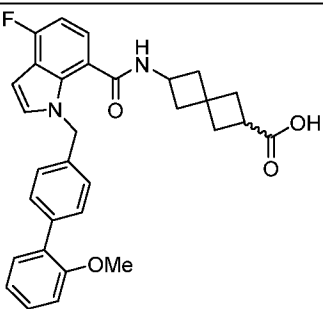
Получение (*rac*)-6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

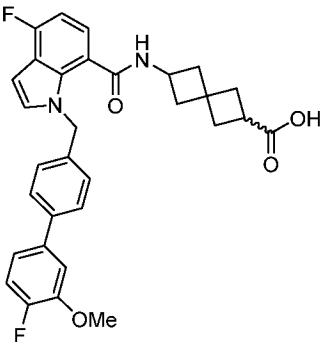
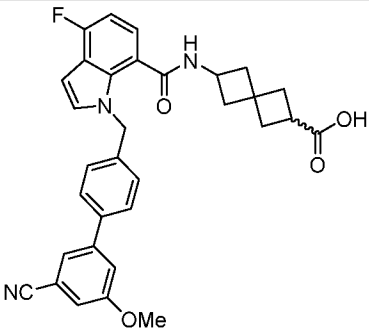


[000289] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение С** (1,0 эквив.), (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,0 эквив., CombiBlocks, CAS# 942438-89-3) и

аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4), и герметично закрывали флакон тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,49 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,82 (дд, J = 8,5, 1,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,19 – 4,17 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,87 (каж. пентет, J = 8,5 Гц, 1H), 2,41 – 2,09 (м, 4H), 2,08 – 1,86 (м, 2H), 1,83 – 1,76 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 548 (M+1)⁺.

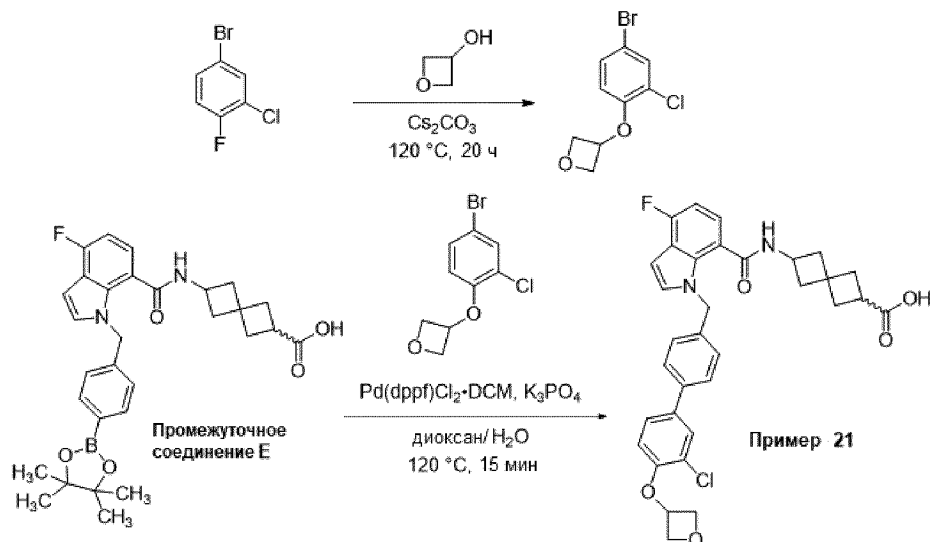
[000290] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 17**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения С** и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100–130°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 18	 (rac)-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	512,21	535 (M+Na) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 19	 (<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,57	531 (M+1) ⁺
Пример 20	 (<i>rac</i>)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	537,59	538 (M+1) ⁺

Пример 21

Получение (*rac*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



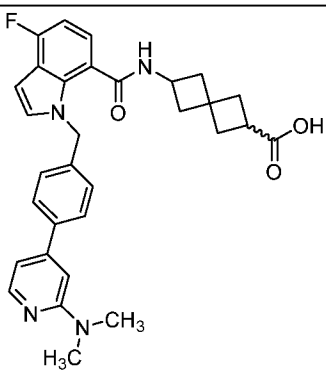
Стадия 1: Получение 3-(4-бром-2-хлорфенокси)оксетана

[000291] Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, объединяли 4-бром-2-хлор-1-фторбензол (1 эквив., Combi-Blocks, CAS# 60811-21-4), оксетан-3-ол (10 эквив.) и Cs_2CO_3 (1 эквив.). Флакон герметизировали, дегазировали и нагревали до 120°C в течение 20 часов на масляной бане. Реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение (*rac*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

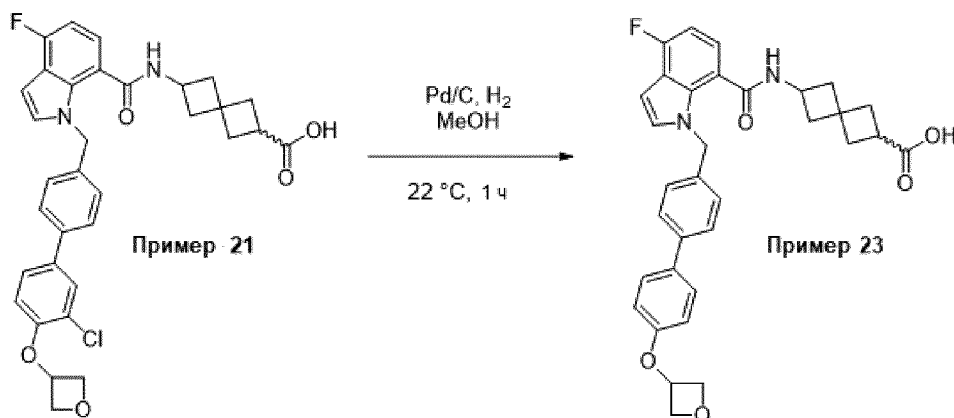
[000292] Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, объединяли **Промежуточное соединение E** (1,0 эквив.), 3-(4-бром-2-хлорфенокси)оксетан (1,0 эквив.) и аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{дихлорметан}$ (0,1 эквив.). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N_2 . Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 эквив.) и диоксан (0,06 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 12,07 (ушир. с, 1H), 8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J = 8,0, 5,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,87 – 6,76 (м, 2H), 6,65 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,36 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,93 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,56 (дд, $J = 7,5, 5,0$ Гц, 2H), 4,19 – 4,17 (м, 1H), 2,88 (каж. пентет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,38 – 2,08 (м, 4H), 2,08 – 1,89 (м, 2H), 1,87 – 1,59 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 589 (M+1)⁺.

[000293] Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, как и на **Стадии 2 Примера 21**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения E** и соответствующего арилгалогенида при температурах в диапазоне 100–130°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 22	 (<i>rac</i>)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	526,60	527 (M+1) ⁺

Пример 23

Получение (*rac*)-6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

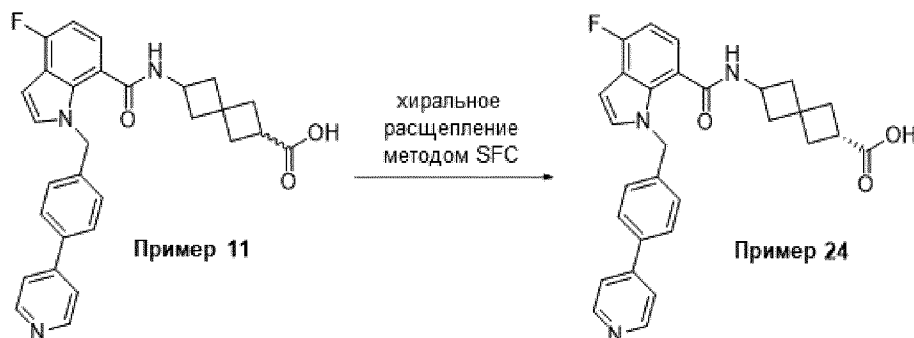


[000294] К раствору **Примера 21** (1,0 эквив.) в MeOH (0,008 M) добавляли 10% Pd/C (10% масс./масс. относительно соединения). Сосуд вакуумировали, а затем перемешивали при атмосферном давлении H₂ при 22°C в течение 1 часа. Полученную реакционную смесь непосредственно подвергали обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,49 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (дд, J = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,88 – 6,76 (м, 3H), 6,65 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,28 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,90 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,52 (дд, J = 5,5, 1,5 Гц,

2H), 4,19 – 4,17 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,38 – 2,09 (м, 4H), 2,08 – 1,90 (м, 2H), 1,88 – 1,70 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 555 (M+1)⁺.

Пример 24

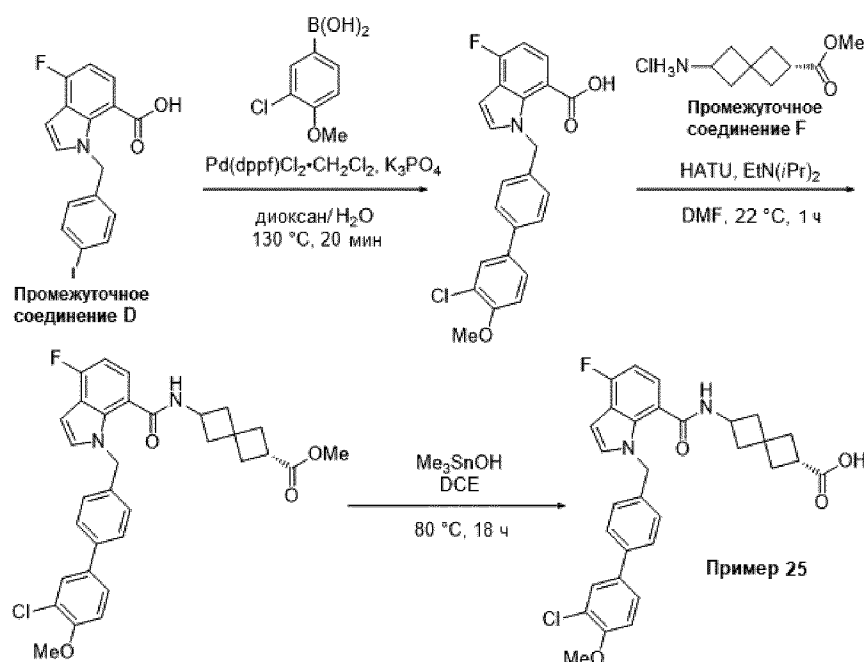
Получение (*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000295] Соединение **Примера 11** расщепляли на два энантиомера методом хиральной SFC с использованием колонки ChiralPak AD (4,6 × 150 мм), элюируя градиентом 5%-55% MeOH с 0,1 mM формиатом аммония в сверхкритическом CO₂. Элюируемый вторым энантиомер, **Пример 24**, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. ¹H-ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 8,58 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 8,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,77 – 7,56 (м, 5H), 7,08 (дд, $J = 8,0, 5,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,83 (дд, $J = 10,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,17 – 4,15 (м, 1H), 2,87 (каж. пентет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,37 – 1,87 (м, 6H), 1,84 – 1,68 (м, 2H). LCMS (ESI⁺): 484 (M+1)⁺.

Пример 25

Получение (*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты

[000296] Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, объединяли **Промежуточное соединение D** (1,0 эквив.), 3-хлор-4-метокси фенилбороновую кислоту (2,0 эквив., CombiBlock, CAS# 175883-60-0) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив.), и герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения не совсем белого порошка.

Стадия 2: Получение (*S_a*)-метил-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000297] К раствору 1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты в DMF (0,1 М) добавляли **Промежуточное соединение F** (1,0 эквив.), NATU (1,5 эквив.) и основание Хунига (3 эквив.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 1 часа, а затем подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

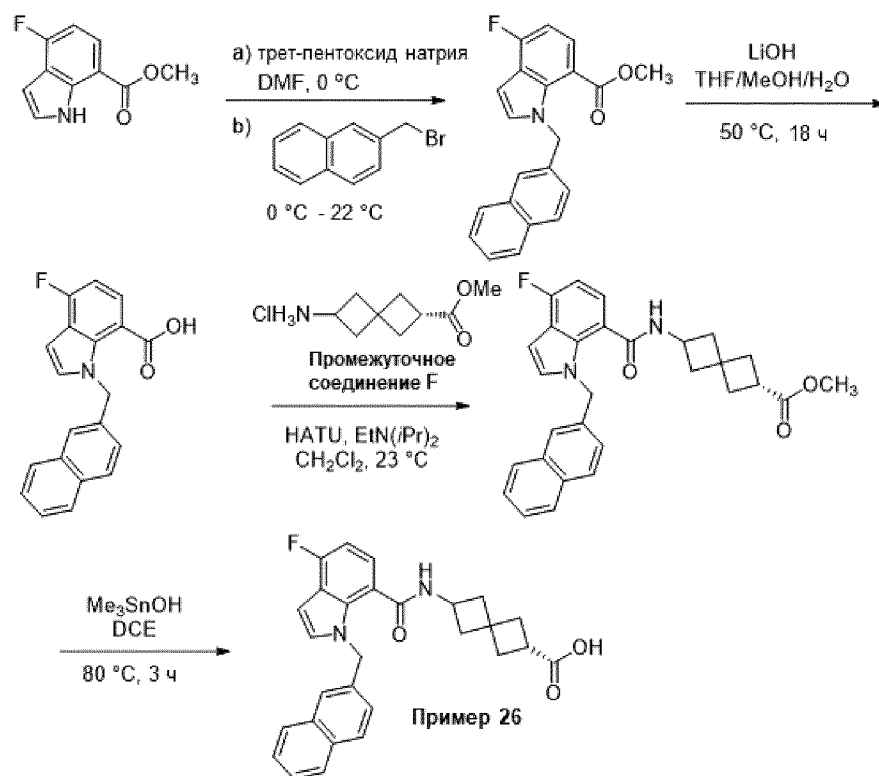
Стадия 3: Получение (*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000298] Во флаконе для микроволновой обработки, укомплектованном магнитной мешалкой, (*S_a*)-метил-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.) и гидроксид триметилолова (5 эквив.) суспендировали в дихлорэтаноле (0,05 М). Флакон герметизировали, а затем нагревали до 80°C в течение 18 часов. Флакон открывали, добавляли 1,0 М водную лимонную кислоту, смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили над MgSO₄, а затем концентрировали в условиях вакуума с

получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество подвергли очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. ^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 8,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,18 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J = 8,0, 5,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,82 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,19 – 4,17 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,87 (каж. пентет, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,37 – 2,08 (м, 2H), 2,07 – 1,88 (м, 3H), 1,85 – 1,70 (м, 3H). LCMS (ESI⁺): 547 (M+1)⁺.

Пример 26

Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



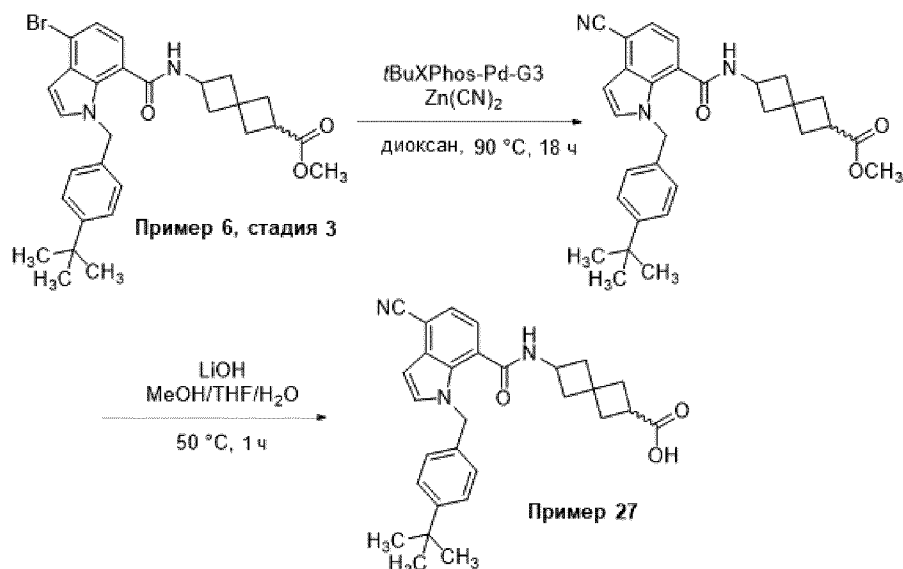
Стадии 1 и 2: Получение 4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты [000299] Получали аналогичным образом, как и Промежуточное соединение А, заменяя 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол 2-(бромметил)нафталином (Combi-Blocks, CAS# 939-26-4).

Стадии 3 и 4: Получение (S_a)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000300] Получали аналогичным образом, как и при альтернативной методике получения **Примера 8**, заменяя 4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоновую кислоту 4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоновой кислотой. LCMS (ESI⁺): 457 (M+1)⁺.

Пример 27

Получение Примера 27: (*rac*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение (*rac*)-метил-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000301] К дегазированной смеси соединения **Примера 6, Стадии 3** (метил-2-[[4-бром-1-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата, 1 эквив.) и цианида цинка (1 эквив.) в диоксане (0,19 М) добавляли *t*BuXPhos-Pd-G3 (0,15 эквив., Strem CAS# 1447963-75-8), и нагревали смесь до 90 °C в течение 18 часов. Смесь подкисляли добавлением муравьиной кислоты и непосредственно очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Содержащие целевой продукт фракции, элюируемые при 95% ACN, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

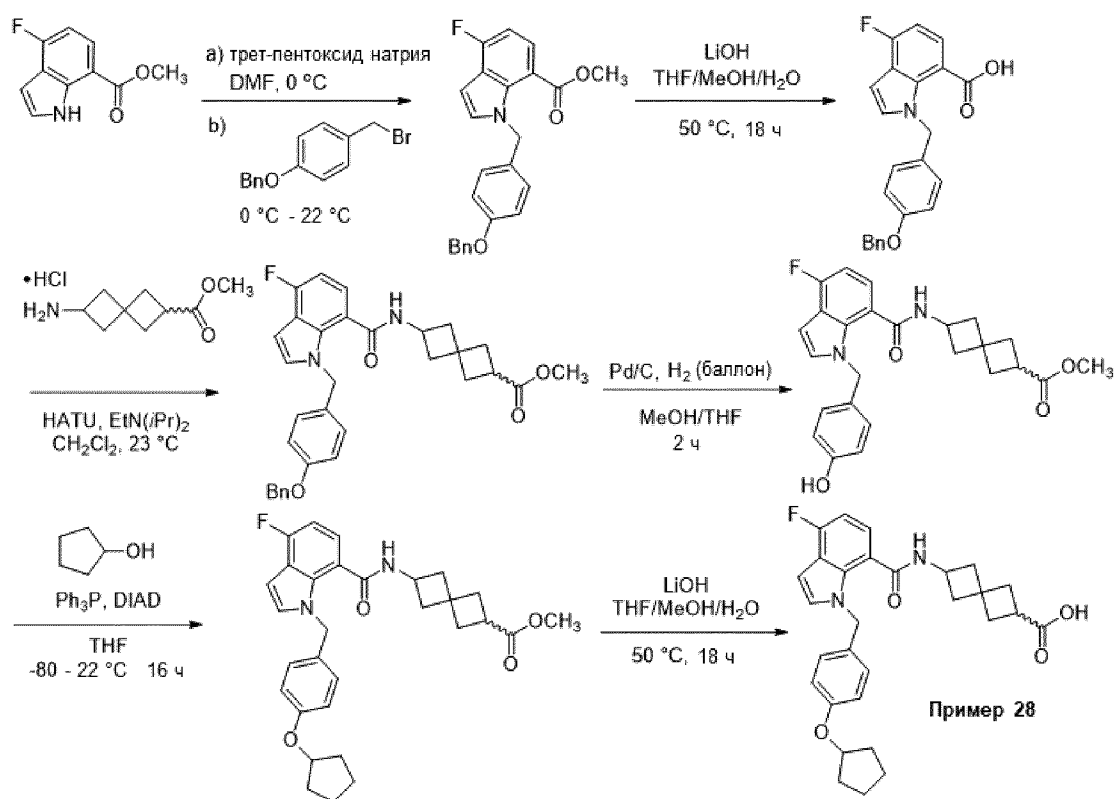
Стадия 2: Получение (*rac*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000302] К раствору (*rac*)-метил-2-[[1-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]-4-циано-индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 эквив.) в MeOH (0,11 М) и THF (0,11 М) добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (2 эквив.), и нагревали реакционную смесь до

50°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органических растворителей, а затем подкисляли добавлением по каплям муравьиной кислоты (4 эквив.). Полученную смесь растворяли в DMSO и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Целевые фракции, элюируемые при 65% ацетонитрила, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 73%). LCMS (ESI+): 470 (M+1)⁺.

Пример 28

Получение *(rac)*-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадии 1–3: Получение *(rac)*-метил-6-(1-(4-(бензилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000303] Указанное в заголовке соединение получали, как в случае получения **Промежуточного соединения А**, заменяя 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол 1-(бензилокси)-4-(бромметил)бензолом (Enamine, CAS# 5544-60-5) на **Стадии 1** синтеза **Промежуточного соединения В**.

Стадия 4: Получение *(rac)*-метил-6-(4-фтор-1-(4-гидроксибензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000304] К дегазированному раствору метил-2-[[1-[(4-бензилоксифенил)-метил]-4-фтор-индол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1 эквив.) в MeOH (0,1 М) и THF (0,05 М) добавляли 10% палладированный уголь (10 масс.%). Полученную смесь трижды вакуумировали и продували азотом, затем вакуумировали, а затем перемешивали в атмосфере подаваемого из баллона водорода в течение 2 часов. Полученную смесь дегазировали и фильтровали через слой Celite, и промывали этот слой дополнительным количеством MeOH и CH₂Cl₂. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток сорбировали на предварительном картридже с силикагелем, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-80% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Фракции основного пика, элюируемого при 75% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (выход 79%).

Стадия 5: Получение (*rac*)-метил-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

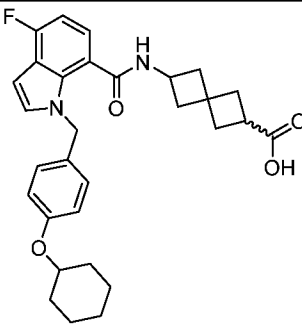
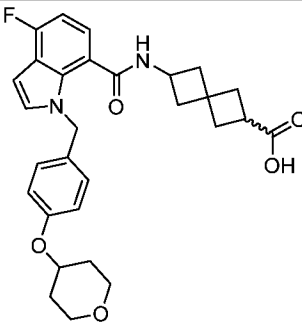
[000305] К холодному (-80°C) раствору (*rac*)-метил-6-(4-фтор-1-(4-гидроксибензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 эквив.), цикlopentанoла (1 эквив.) и трифенилфосфина (2 эквив.) в THF (0,1 М) добавляли DIAD (2 эквив., Aldrich, CAS# 2446-83-5), а затем перемешивали смесь при 22°C в течение 16 часов. После этого, реакционную смесь непосредственно сорбировали на предварительном картридже с силикагелем, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 80%).

Стадия 6: Получение (*rac*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000306] К раствору (*rac*)-метил-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1 эквив.) в MeOH (0,2 М) и THF (0,2 М) добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (2 эквив.), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и растворяли полученное твердое вещество в DMSO с муравьиной кислотой (4 эквив.). Полученную смесь очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой. Целевые фракции, элюируемые при 85%

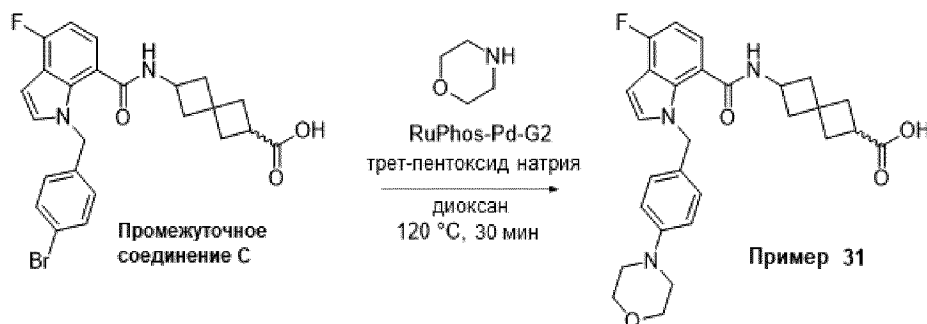
ацетонитрила в воде, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 80%). LCMS (ESI⁺): 513 (M+Na)⁺.

[000307] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 28**, заменяя цикlopентанол на **Стадии 5** коммерчески доступными спиртами.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 29	 (<i>rac</i>)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	504,6	527 (M+Na) ⁺
Пример 30	 (<i>rac</i>)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)окси)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	506,57	529 (M+Na) ⁺

Пример 31

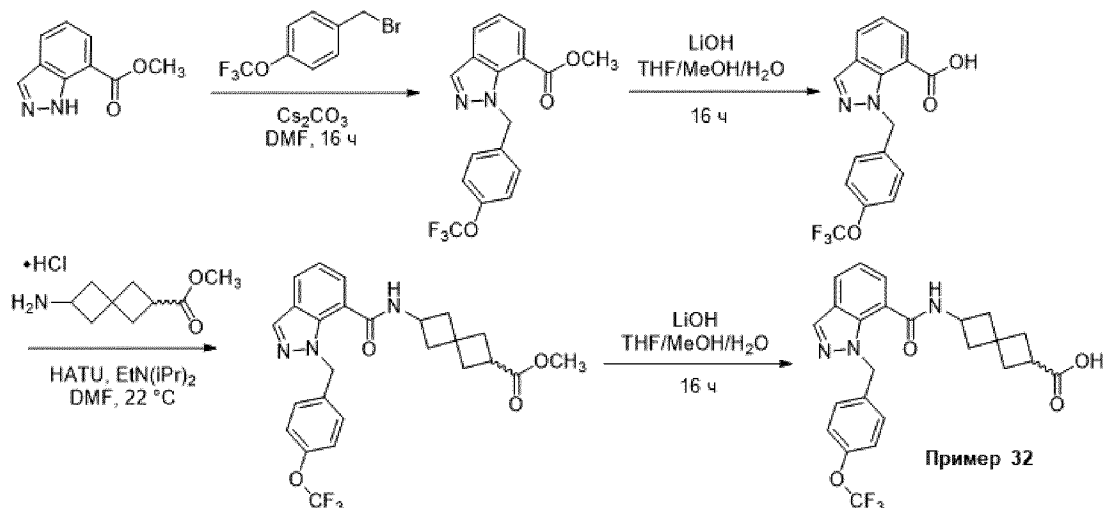
Получение (*rac*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000308] В реакционный сосуд для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере азота добавляли **Промежуточное соединение С** (1,0 эквив.), RuPhos-Pd-G2 (0,05 эквив., Strem, CAS# 1375325-68-0), *трет*-пентоксид натрия (2,5 эквив.), морфолин (2,0 эквив.) и диоксан (безводный, 0,1 М). Полученную смесь продували азотом в течение 10 мин, после чего ее герметизировали и перемешивали при 120°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Методом LCMS-анализа обнаруживали преобразование до продукта. Реакционную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, смоченный MeOH. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 90%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, *J* = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 6,88 – 6,73 (м, 4H), 6,72 – 6,68 (м, 1H), 6,68 – 6,64 (м, 1H), 5,73 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,53 – 5,35 (м, 2H), 4,31 (каж. пентет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,82 (т, *J* = 5,0 Гц, 4H), 3,15 – 2,97 (м, 5H), 2,50 – 2,47 (м, 1H), 2,36 (д, *J* = 8,5 Гц, 3H), 2,28 – 2,23 (м, 1H), 2,13 (т, *J* = 10,5 Гц, 1H), 1,76 – 1,73 (м, 1H), 1,69 – 1,66 (м, 1H). LCMS (ESI⁺): 492 (M+1)⁺.

Пример 32

Получение **(*rac*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты**



Стадия 1: Получение метил-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата

[000309] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали метил-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1,0 эквив., Combi-Blocks, CAS# 755752-82-0) и карбонат цезия (3 эквив.) в DMF (0,71 М). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и в течение 5 минут по каплям обрабатывали неразбавленным 4-(трифторметокси)-

бензилбромидом (1,2 эквив., Aldrich, CAS# 50824-05-0). Полученную реакционную смесь оставлять нагреваться 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде золотисто-желтого масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% EtOAc в гексанах, получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: Получение 1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты

[000310] В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,11 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде вязкого масла, которое отверждалось при отстаивании. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

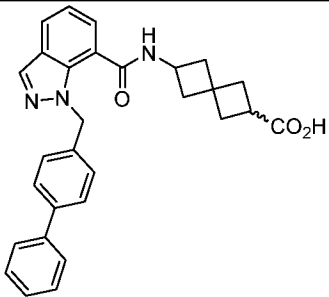
Стадия 3: Получение (*rac*)-метил-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

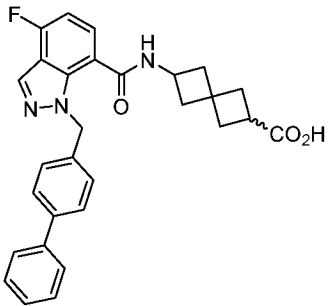
[000311] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (1 эквив.), метил-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата гидрохлорид (1,5 эквив., Enamine, CAS# 1808249-67-3) и NATU (1,5 эквив.) в DMF (0,19 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 эквив.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 4 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой, 10% водным NaHCO₃, 10% водным NH₄Cl, водой и солевым раствором. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 50%-100% EtOAc в гексанах, получали указанное в заголовке соединение.

Стадия 4: Получение (*rac*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000312] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (*rac*)-метил-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,03 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде вязкого масла, которое отверждалось при отстаивании. Путем растирания неочищенного продукта в толуоле получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,23 – 6,94 (м, 5H), 5,91 – 5,83 (м, 3H), 4,37 – 4,35 (м, 1H), 3,08 – 3,06 (м, 1H), 2,52 – 2,49 (м, 1H), 2,48 – 2,33 (м, 3H), 2,29 (дд, *J* = 12, 8,0 Гц, 1H), 2,21 – 2,08 (м, 1H), 1,74 (дт, *J* = 12,0, 8,5 Гц, 2H). LCMS (ESI⁺): 474 (M+1)⁺.

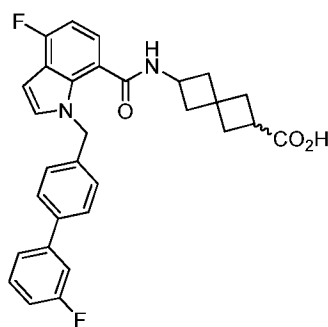
[000313] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 32**, заменяя 4-(трифторметокси)бензилбромид на **Стадии 1** коммерчески доступными бензилбромидом и/или метил-1*H*-индазол-7-карбоксилат альтернативным доступным индазолом на **Стадии 1**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 33	 (<i>rac</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	465,21	466 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 34	 <i>(rac)</i>-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	483,54	485 (M+1) ⁺

Пример 35

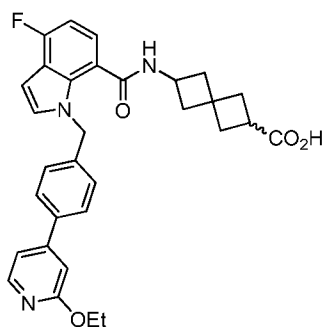
Получение *(rac)*-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000314] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Пример 17**, но заменяя (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту 3-фторфенилбороновой кислотой (Combi-Blocks CAS# 768-35-4). LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

Пример 36

Получение *(rac)*-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

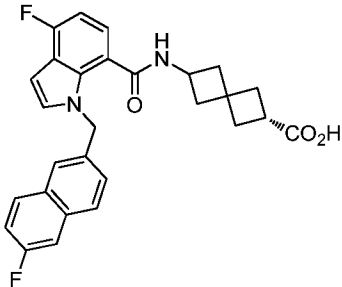
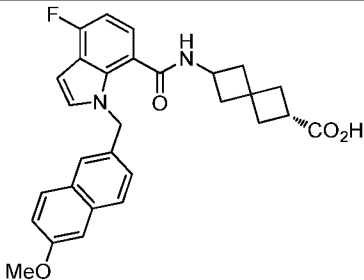
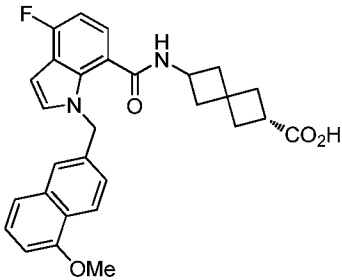


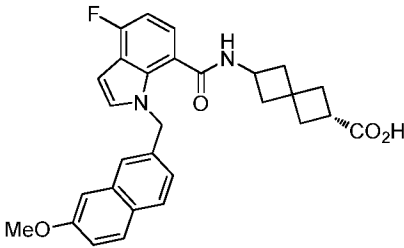
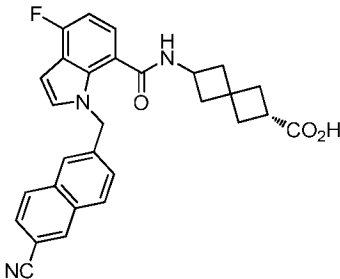
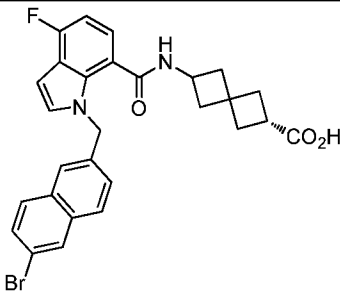
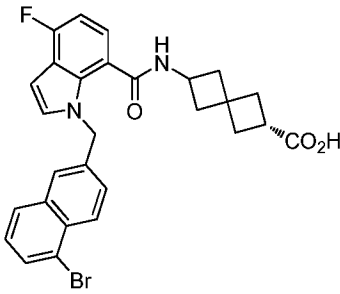
[000315] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Пример 17**, но заменяя (5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту 4-

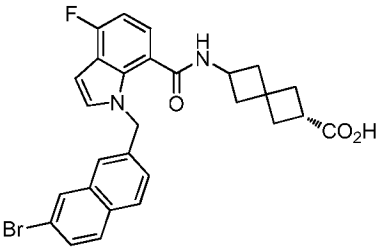
этоксипиридин-4-бороновой кислотой (Combi-Blocks CAS# 1072946-58-7). LCMS (ESI⁺): 528 (M+1)⁺.

Примеры 37-44

[000316] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 26**, заменяя 2-(бромметил)нафталин на **Стадии 1** соответствующим образом функционализированным 2-(бромметил)нафталином.

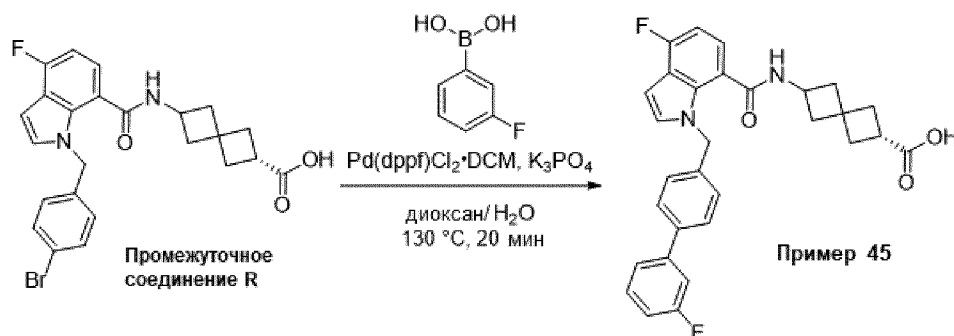
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 37	 (<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	474,50	475 (M+1) ⁺
Пример 38	 (<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	486,54	487 (M+1) ⁺
Пример 39	 (<i>S</i>)-6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	486,54	487 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 40	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	486,54	487 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 41	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	481,52	482 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 42	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	535,41	537 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 43	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	535,41	537 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 44	 <i>(Sa)</i> -6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1 <i>H</i> -индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	535,41	537 (M+1) ⁺

Пример 45

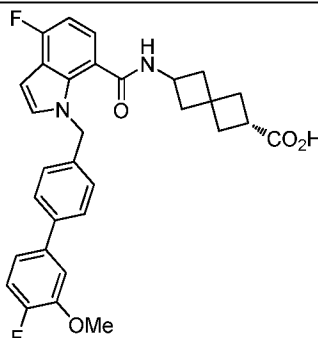
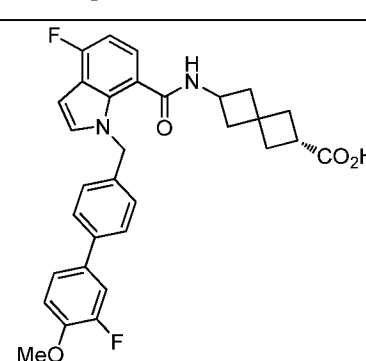
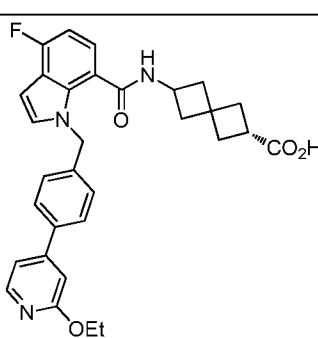
Получение *(Sa)*-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

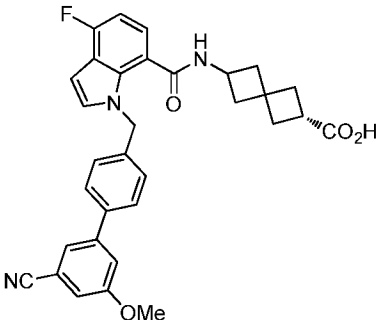
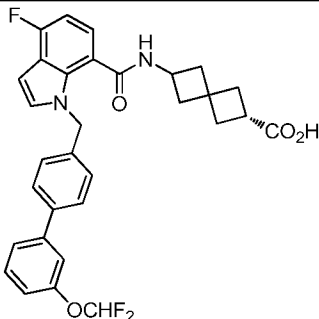
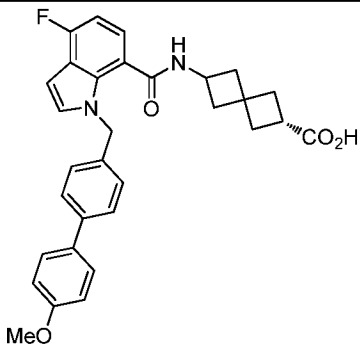


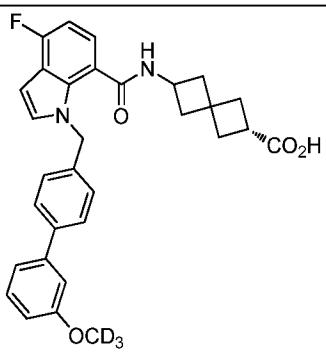
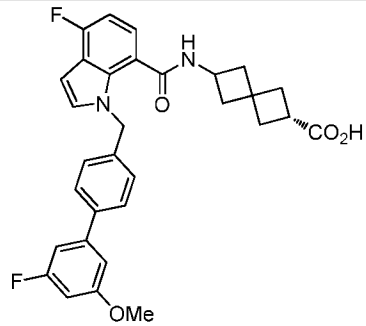
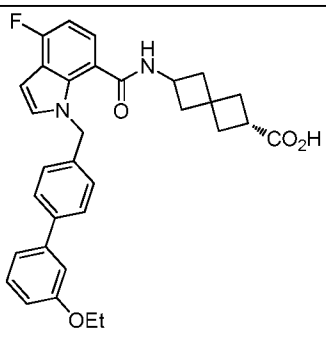
[000317] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение R** (1,0 эквив.), 3-фторфенилбороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 130°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

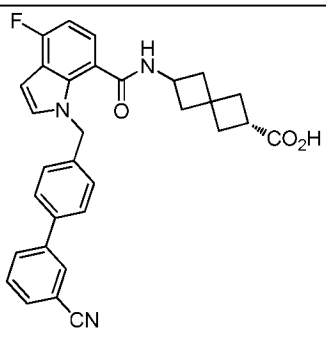
[000318] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 45**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения R** и

соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100–130°C с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 46	 (<i>Sa</i>)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,57	531 (M+1) ⁺
Пример 47	 (<i>Sa</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,57	531 (M+1) ⁺
Пример 48	 (<i>Sa</i>)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	527,59	528 (M+1) ⁺

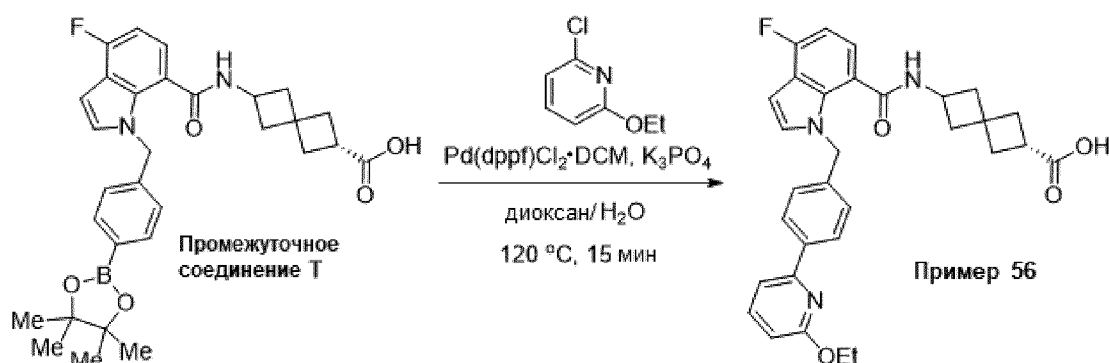
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 49	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	537,58	538 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 50	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	548,56	549 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 51	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	512,57	513 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 52	 (<i>Sa</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	515,59	516 (M+1) ⁺
Пример 53	 (<i>Sa</i>)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,57	531 (M+1) ⁺
Пример 54	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((3'-этокс-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	526,60	527 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 55	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,56	508 (M+1) ⁺

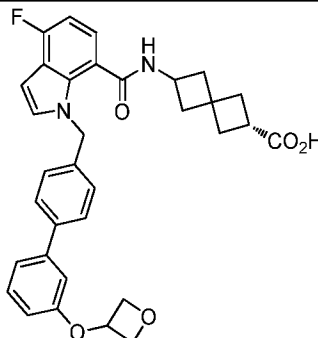
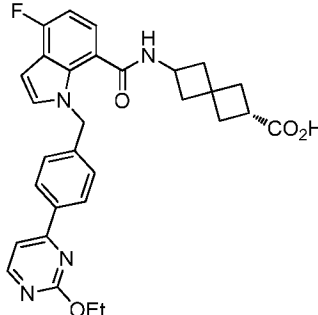
Пример 56

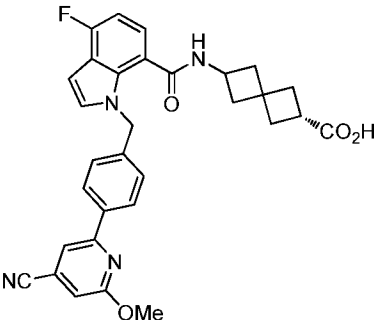
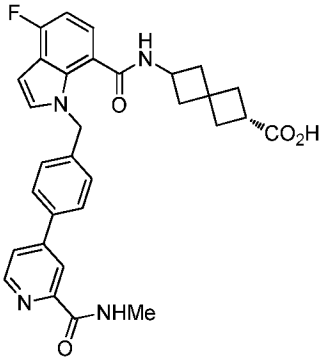
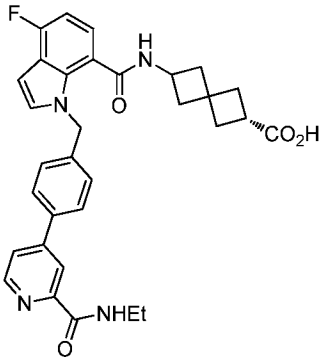
Получение (*S_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

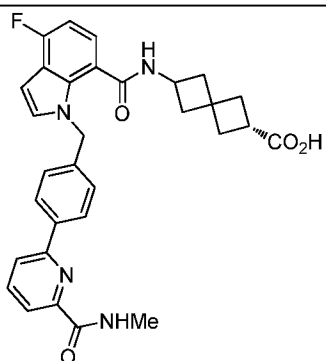
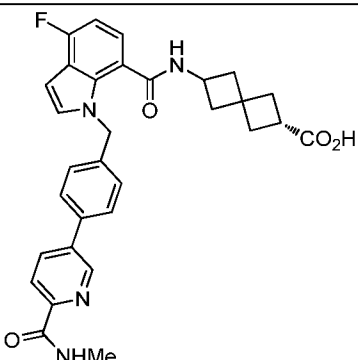
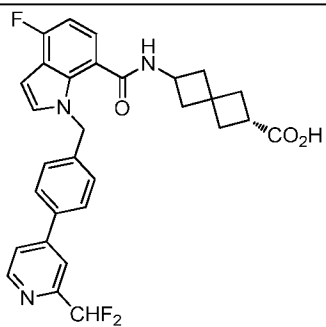


[000319] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение Т** (1,0 эквив.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,5 эквив., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,06 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 528 (M+1)⁺.

[000320] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 56**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения Т** и соответствующего коммерчески доступного (гетеро)арилгалогенида при температурах в диапазоне 100–130°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

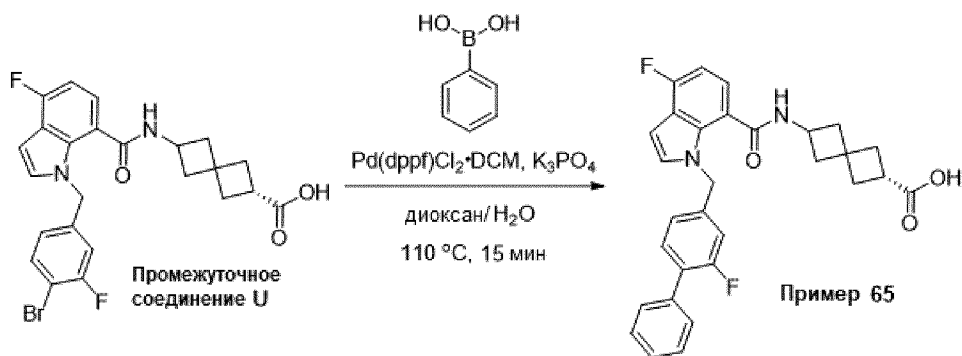
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 57	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((3'- (оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	554,61	555 (M+1) ⁺
Пример 58	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	528,59	529 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 59	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	538,57	539 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 60	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	540,59	541 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 61	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	554,61	555 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 62	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	540,59	541 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 63	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	540,59	541 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 64	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	533,54	534 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример 65

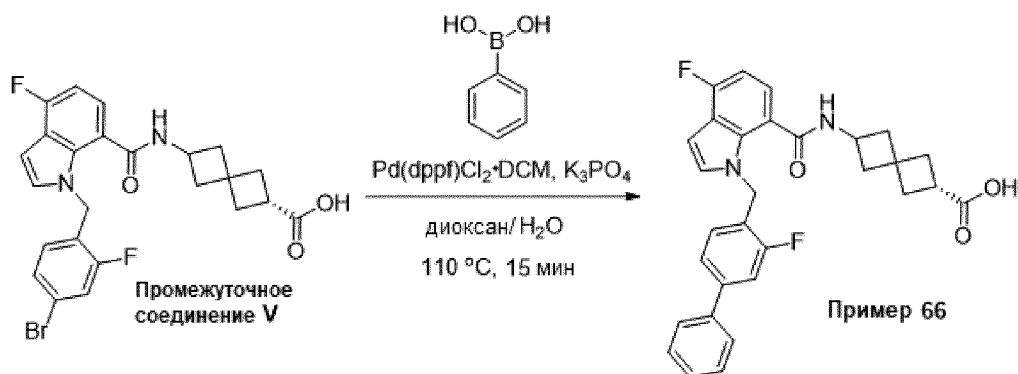
Получение (*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000321] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение U** (1,0 эквив.), фенолбороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{дихлорметан}$ (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N_2 . Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C , а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 501 (M+1)⁺.

Пример 66

Получение *(S)*-6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

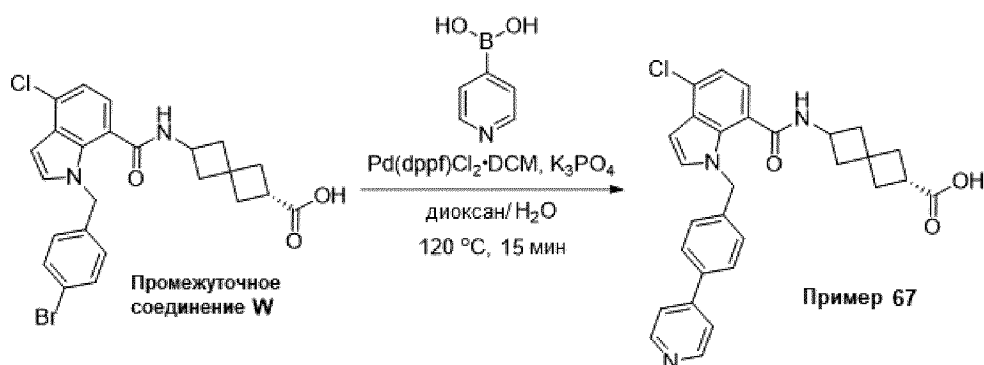


[000322] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение V** (1,0 эквив.), фенолбороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{дихлорметан}$ (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N_2 . Затем, флакон помещали в условия

вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 эквив.) и диоксан (0,14 М). Флакон нагревали до 110°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 501 (M+1)⁺.

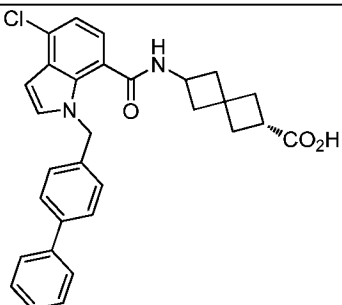
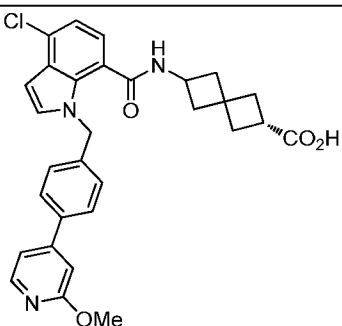
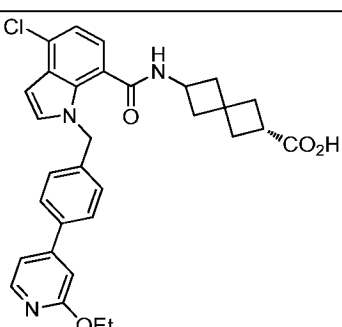
Пример 67

Получение (S_a)-6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000323] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение W** (1,0 эквив.), пиридин-4-бороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 1692-15-5) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot$ дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N_2 . Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 эквив.) и диоксан (0,11 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 500 (M+1)⁺.

[000324] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 67**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения W** и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой при температурах в диапазоне 100–130°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

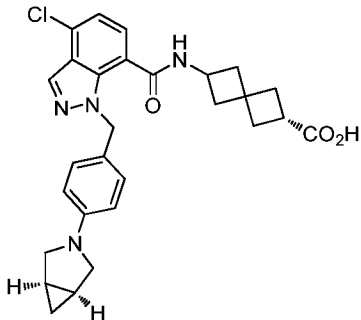
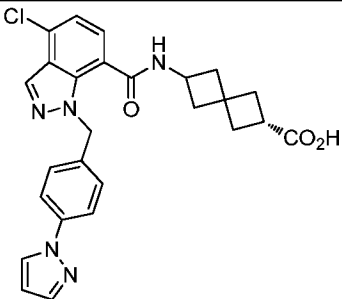
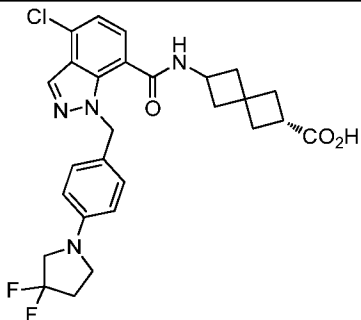
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 68	 (<i>S_a</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	499,00	499 (M+1) ⁺
Пример 69	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	530,02	530 (M+1) ⁺
Пример 70	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	544,04	544 (M+1) ⁺

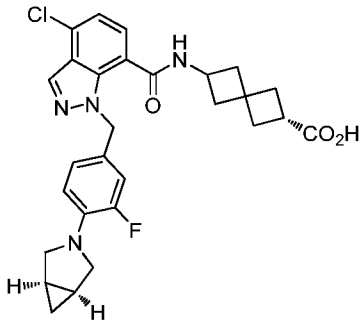
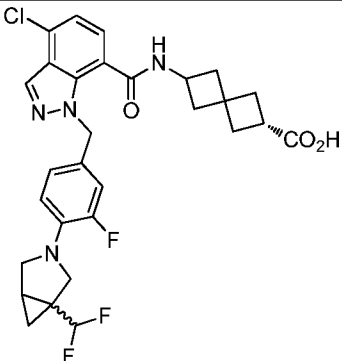
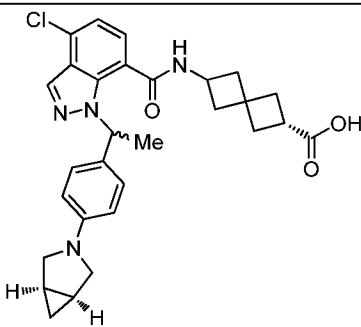
Пример 71

Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000326] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и

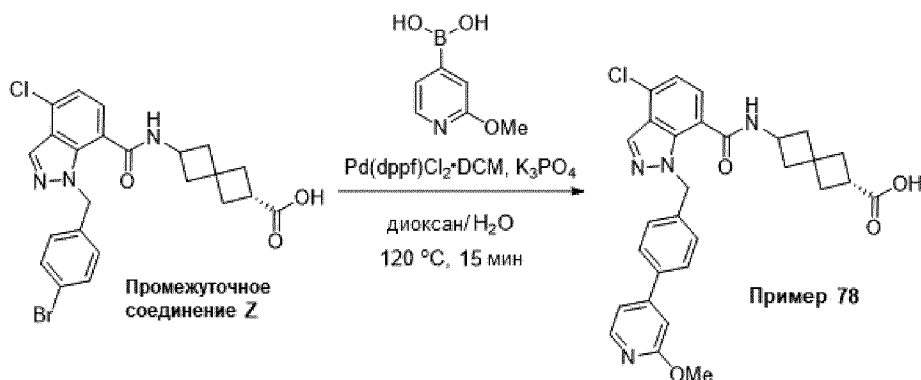
Пример 71. Проводили реакции с использованием соответствующего арилгалогенида (Промежуточное соединение X для Примеров 72, 73 и 74; Промежуточное соединение Y для Примеров 75 и 76; Промежуточное соединение JJ для Примера 77) и соответствующего коммерчески доступного вторичного амина при температурах в диапазоне 80–180°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 72	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	505,01	505 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 73	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	489,96	490 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 74	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	528,98	529 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 75	 (<i>S_a</i>)-6-(1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	523,00	523 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 76	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-((<i>rac</i>)-1-(дифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	573,01	573 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 77	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	519,04	519 (<i>M</i> +1) ⁺

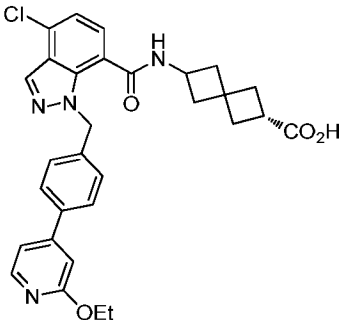
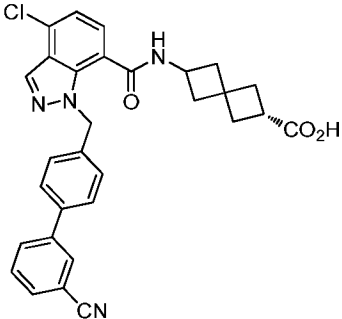
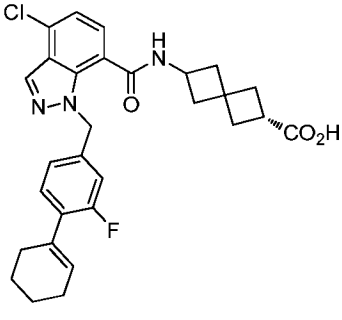
Пример 78

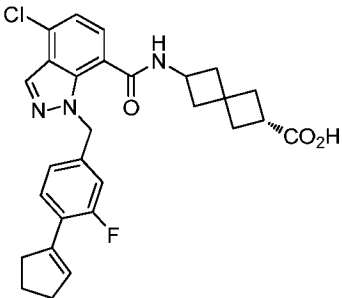
Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000327] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение Z** (1,0 эквив.), 2-метоксипиридин-4-бороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 762262-09-9) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,09 М). Флакон нагревали до 120°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 531 (M+1)⁺.

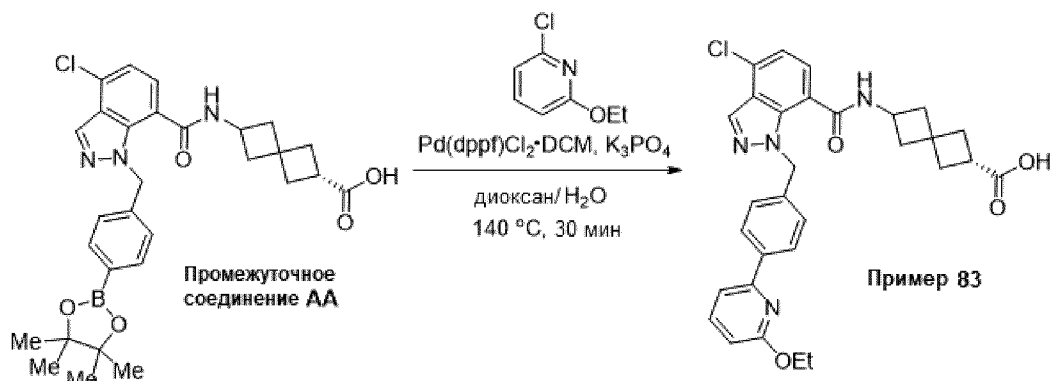
[000328] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 78**. Проводили реакции с использованием либо **Промежуточного соединения Z** (**Примеры 79** и **80**), либо **Промежуточного соединения Y** (**Примеры 81** и **82**) и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты или сложного пинаколового эфира бороновой кислоты.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 79	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	545,03	545 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 80	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	525,00	525 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 81	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	522,01	522 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 82	 (<i>Sa</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,99	508 (M+1) ⁺

Пример 83

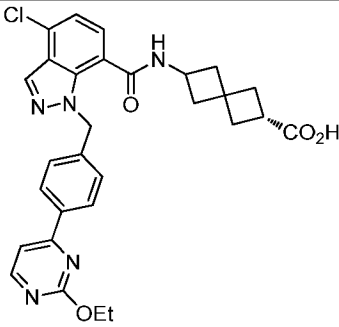
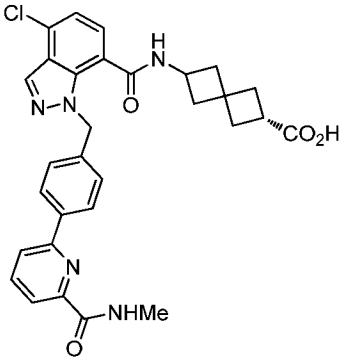
Получение (*Sa*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

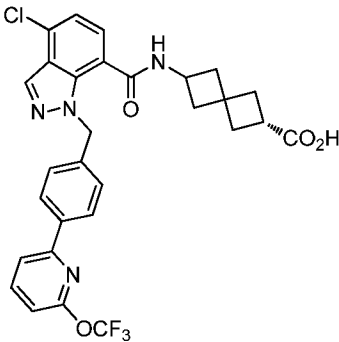
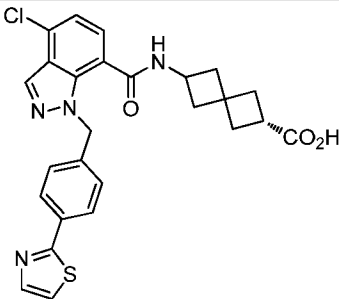


[000329] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение АА** (1,0 эквив.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,11 М). Флакон нагревали до 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали

с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 545 (M+1)⁺.

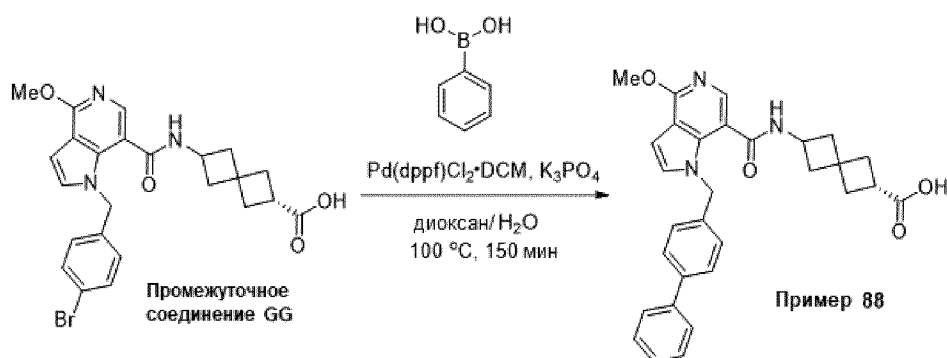
[000330] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 83**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения АА** и соответствующего коммерчески доступного (гетеро)арилгалогенида при температурах в диапазоне 100–150°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 84	 (<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	546,02	546 (M+1) ⁺
Пример 85	 (<i>S</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	558,03	558 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 86	 (<i>Sa</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	584,98	585 (M+1) ⁺
Пример 87	 (<i>Sa</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,01	507 (M+1) ⁺

Пример 88

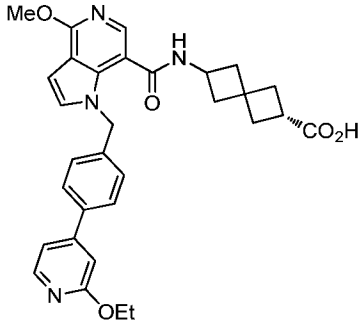
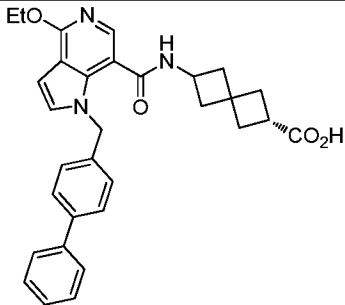
Получение (*Sa*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

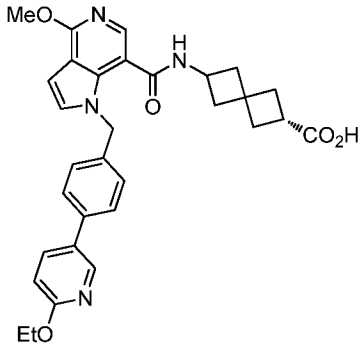


[000331] В герметизируемый реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение GG** (1,0 эквив.), фенолбороновую кислоту (1,5 эквив., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия

вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K_3PO_4 (3,0 эквив.) и диоксан (0,05 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 150 мин на термоблоке из нержавеющей стали. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 496 (M+1)⁺.

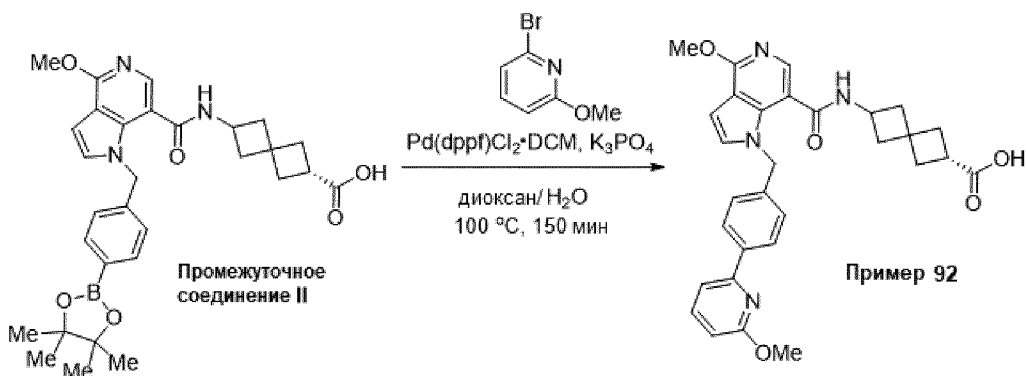
[000332] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 88**. Проводили реакции с использованием либо **Промежуточного соединения GG** (Примеры 89 и 91), либо **Промежуточного соединения HH** (Пример 90) и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 89	 (S)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	540,61	541 (M+1) ⁺
Пример 90	 (S)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	509,60	510 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 91	 (<i>S</i>)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	540,61	541 (M+1) ⁺

Пример 92

Получение (*S*)-6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

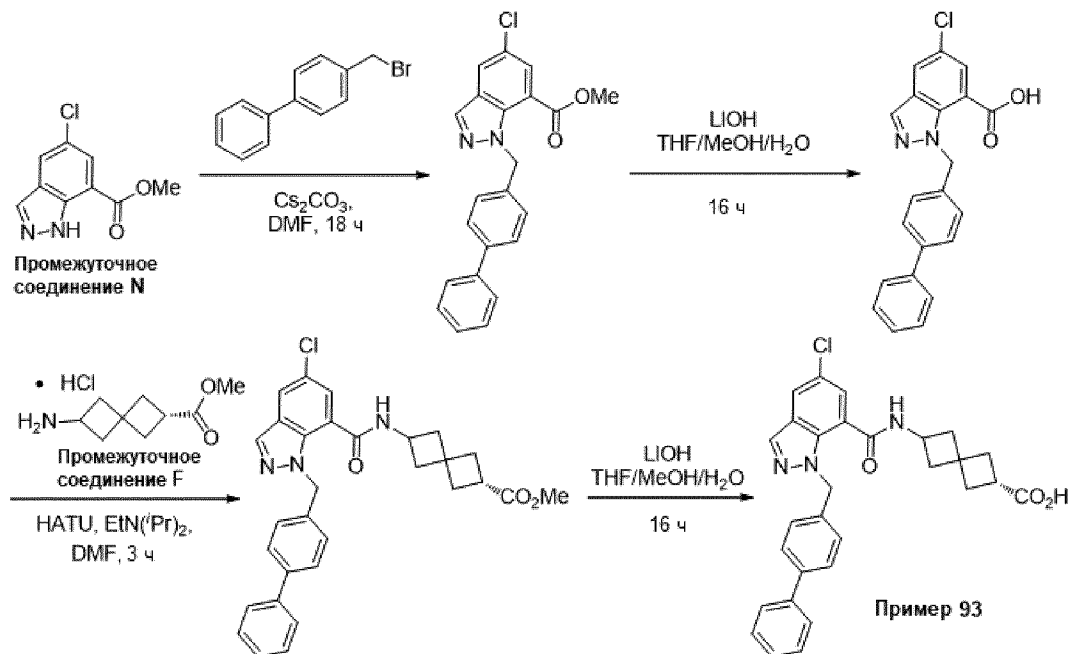


[000333] В герметизируемый реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение II** (1,0 эквив.), 2-бром-6-метоксипиридин (1,4 эквив., Combi-Blocks, CAS# 40473-07-2) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,05 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 150 мин на термоблоке из нержавеющей стали. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие

целевой продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI+): 527 (M+1)⁺.

Пример 93

Получение *(S_a)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты*



Стадия 1: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата

[000334] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, суспендировали **Промежуточное соединение N** (1,0 эквив.) и карбонат цезия (3 эквив.) в DMF (0,71 М). Полученную суспензию охлаждали до 0°C, а затем в течение 5 минут порциями добавляли 4-(бромметил)-1,1'-бифенил (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 2567-29-5). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C в течение 18 часов. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали *трет*-бутилметилловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде золотисто-желтого масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-100% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2: Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоновой кислоты

[000335] В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,11 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде белого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметилом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

Стадия 3: Получение (*S_a*)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

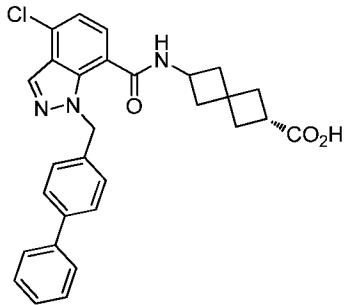
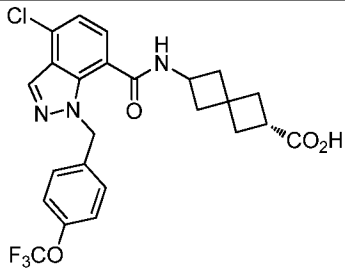
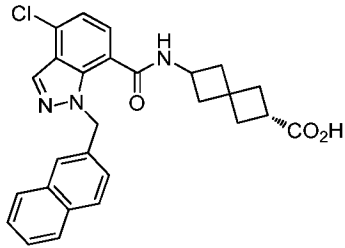
[000336] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (1 эквив.), **Промежуточное соединение F** (1,2 эквив.) и HATU (1,5 эквив.) в DMF (0,22 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 эквив.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 3 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли *трет*-бутилметилом эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. Органический экстракт затем сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в метаноле получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества.

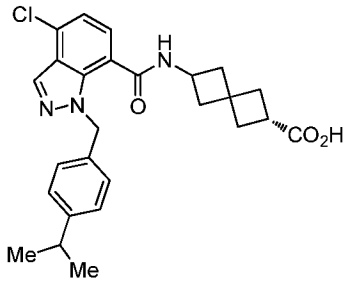
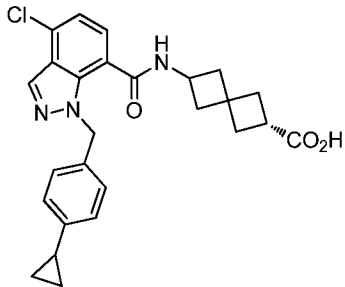
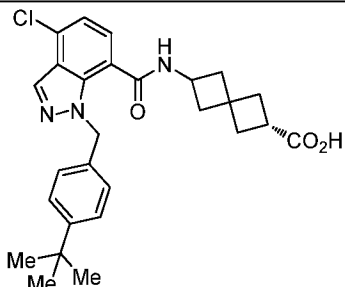
Стадия 4: Получение (*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000337] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (*S_a*)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали

неочищенный продукт реакции в виде белого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметиловом эфире получали указанное в заголовке соединение в виде белого кристаллического твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 500 (M+1)⁺.

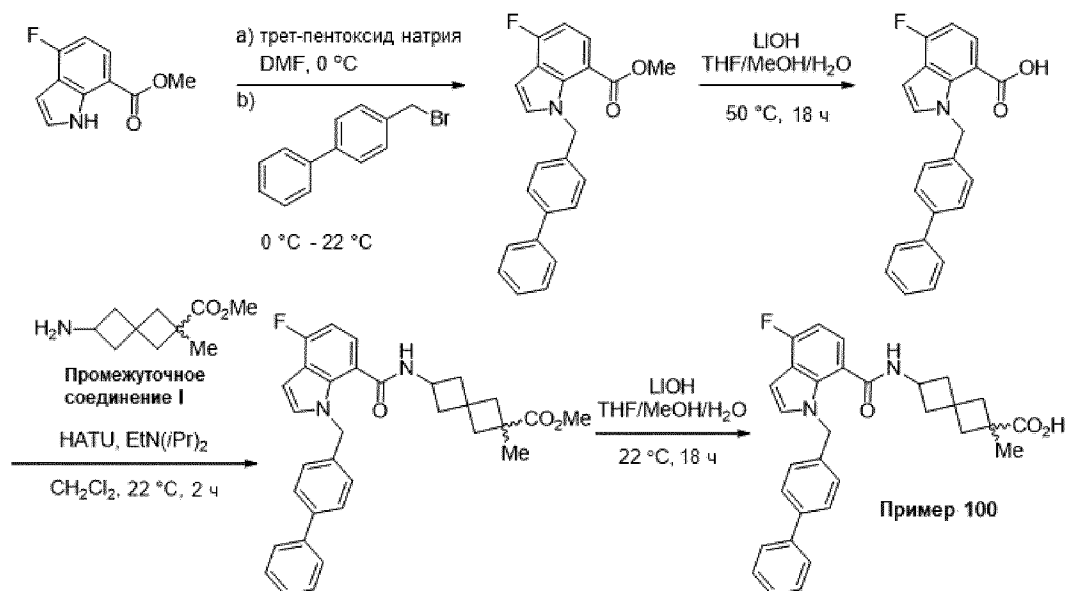
[000338] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 93**, заменяя 4-(бромметил)-1,1'-бифенил на **Стадии 1** соответствующим коммерчески доступным (бромметил)ареном и **Промежуточное соединение N** на **Стадии 1** **Промежуточным соединением M**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 94	 (<i>S_a</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	499,99	500 (M+1) ⁺
Пример 95	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	507,89	508 (M+1) ⁺
Пример 96	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	473,95	474 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 97	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	465,97	466 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 98	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	463,96	464 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 99	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(<i>tert</i>-бутил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	480,00	480 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример 100

Получение (*рац*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилата

[000339] Во флакон с образцом, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли метил-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилат (1,0 эквив., PharmaBlock, CAS# 313337-35-8), *трет*-пентоксид натрия (1,5 эквив.) и DMF (0,4 М). Раствор охлаждали до 0 °C на бане со льдом, обрабатывали 4-(бромметил)-1,1'-бифенилом (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 2567-29-5), и оставляли смесь нагреваться до 22 °C в течение 18 часов в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-50% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновой кислоты

[000340] Раствор метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксилата (1,0 эквив.) в смеси THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М) обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 эквив.) и нагревали на алюминиевом термоблоке до 50 °C в течение 18 часов. Полученный раствор охлаждали до 22 °C, гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (5 мл) и вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×), и концентрировали объединенные органические слои в условиях пониженного давления. Проводили очистку

методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Получение (*rac*)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

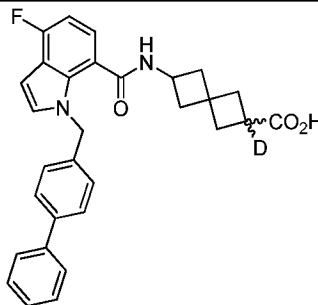
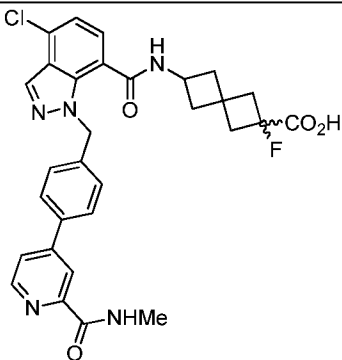
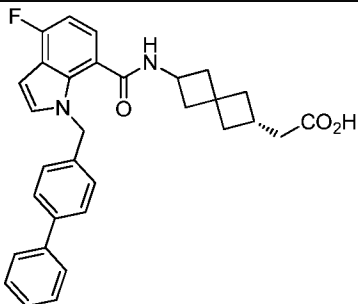
[000341] В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 эквив.), HATU (1,2 эквив.) и дихлорметан (0,3 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали **Промежуточным соединением I** (1,1 эквив.), а затем основанием Хунига (3,0 эквив.), и перемешивали при 22°C в течение 2 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водного раствора NH₄Cl, вливали в разделительный картридж с привитой Cl-модифицированной фазой и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, наносили прямо на предварительный картридж с силикагелем и сушили. Проводили очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием автоматизированной системы Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 0%-40% EtOAc в гексанах в течение 25 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

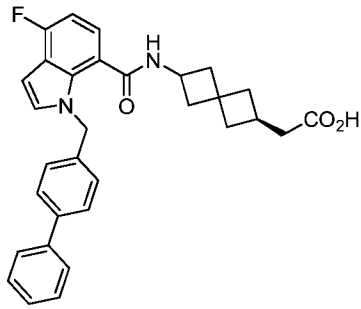
Стадия 4: Получение (*rac*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000342] В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли (*rac*)-метил-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,0 эквив.), THF (0,4 М) и MeOH (0,4 М). Раствор обрабатывали 1,0 М водным раствором LiOH (2,5 эквив.) и перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток наносили на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции

объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 497 (M+1)⁺.

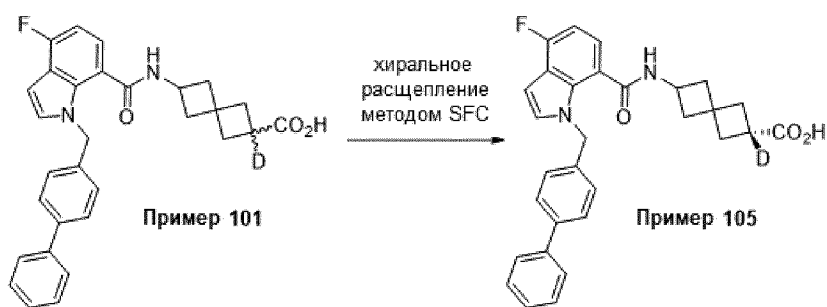
[000343] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 100**, заменяя **Промежуточное соединение I** на **Стадии 3** соответствующим амином.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 101	 (<i>rac</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамида)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	483,55	484 (M+1) ⁺
Пример 102	 (<i>rac</i>)-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамида)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	576,02	576 (M+1) ⁺
Пример 103	 (<i>Sa</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамида)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	496,58	497 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 104	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	496,58	497 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример 105

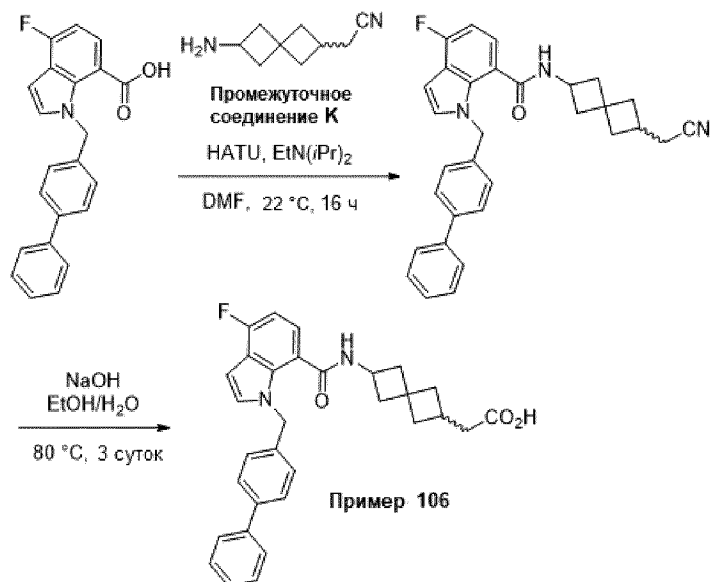
Получение (*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (элюируемый вторым энантиомер)



[000344] Рацемическое соединение, **Пример 101**, расщепляли на два энантиомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac OJ (5 мкм, 10 × 250 мм), элюируя градиентом 5%-55% MeOH со скоростью потока 5 мл/мин в течение 5 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 3,3 мин, и элюируемый вторым энантиомер – 3,5 мин. Элюируемый вторым энантиомер, **Пример 105**, был определен как энантиомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI⁺): 484 (*M*+1)⁺.

Пример 106

Получение (*rac*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



Стадия 1: Получение *(rac)*-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-*N*-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамида

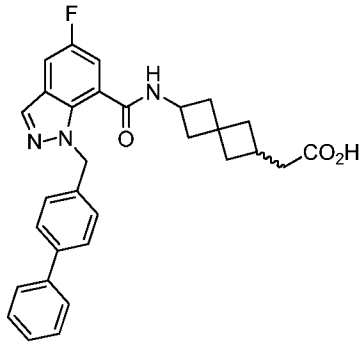
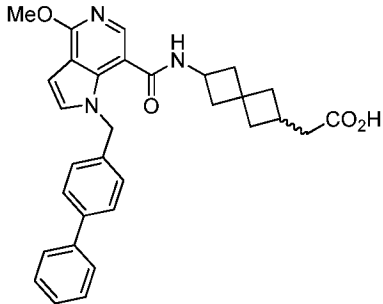
[000345] В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоновую кислоту (1,0 эквив., **Пример 100**, **Стадия 2**), HATU (1,3 эквив.) и DMF (0,05 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 10 мин, затем обрабатывали **Промежуточным соединением К** (1,5 эквив.), а затем основанием Хунига (4,0 эквив.), и перемешивали при 22°C в течение 16 часов. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали полное преобразование исходного вещества. Реакционную смесь наносили прямо на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

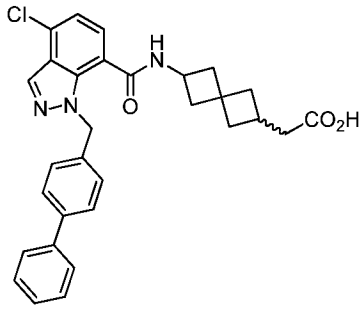
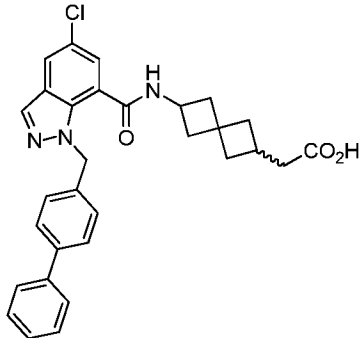
Стадия 2: Получение *(rac)*-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамида)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты

[000346] В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N_2 добавляли *(rac)*-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-*N*-(6-(цианометил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамида (1,0 эквив.) и этанол (0,03 М). Затем, к этому раствору добавляли 6 М водный раствор гидроксида натрия (170 эквив.), и нагревали полученную смесь при 80°C в течение 3 суток. В этот момент времени, методом LCMS-анализа обнаруживали успешное формирование целевого продукта. Затем, реакционную смесь нейтрализовали добавлением 6 М водного раствора HCl, разбавляли

водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума, наносили прямо на предварительный C18 картридж и сушили в условиях вакуума. Проводили очистку методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Целевые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 497 (M+1)⁺.

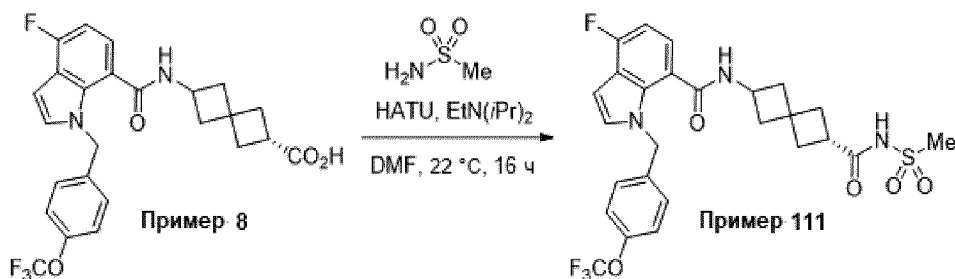
[000347] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 106**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения К** на **Стадии 1** и соответствующего промежуточного индольного или индазольного соединения, которое меняли, как представлено ниже.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 107	 (rac)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	497,56	498 (M+1) ⁺
Пример 108	 (rac)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	509,60	510 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 109	 (<i>rac</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	514,02	514 (M+1) ⁺
Пример 110	 (<i>rac</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	514,02	514 (M+1) ⁺

Пример 111

Получение (*S_a*)-4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид

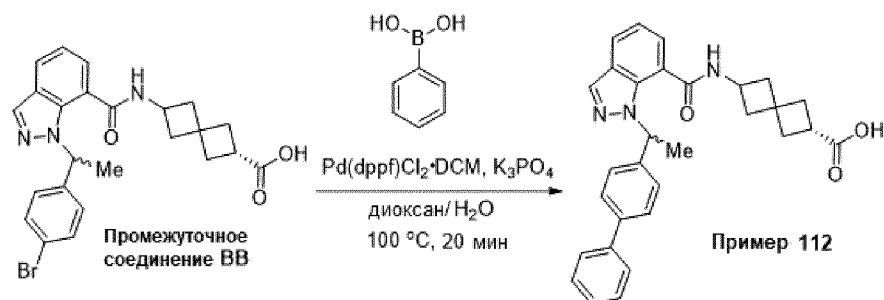


[000348] В реакционный флакон, укомплектованный магнитной мешалкой, в атмосфере N₂ добавляли **Пример 8** (1,0 эквив.), HATU (1,5 эквив.), метансульфонамид (1,2 эквив.) и DMF (0,11 М). Раствор перемешивали при 22°C в течение 2 мин, а затем обрабатывали основанием Хунига (4,5 эквив.). Полученный раствор перемешивали при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакцию гасили добавлением 1 М водного раствора HCl, дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над

Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученный в результате неочищенный продукт сначала очищали методом прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 5%-100% EtOAc в гексанах. Путем дальнейшей очистки методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа, элюируя градиентом 20%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой, получали указанное в заголовке соединения. LCMS (ESI⁺): 568 (M+1)⁺.

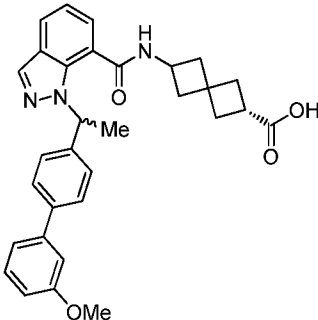
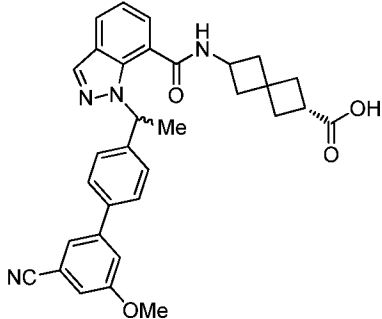
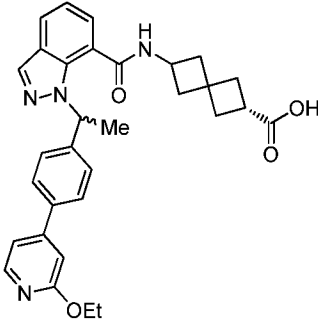
Пример 112

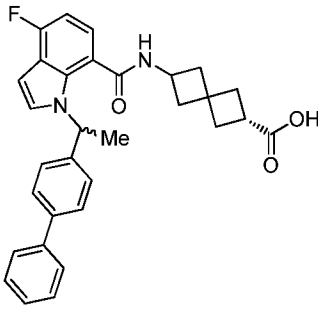
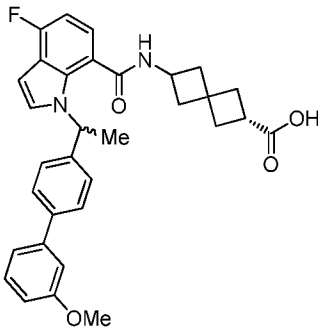
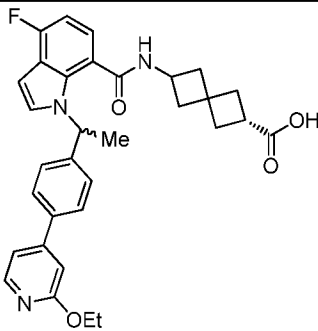
Получение *(S_a)-6-(1-((rac)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты*

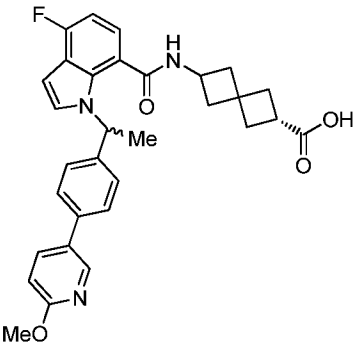
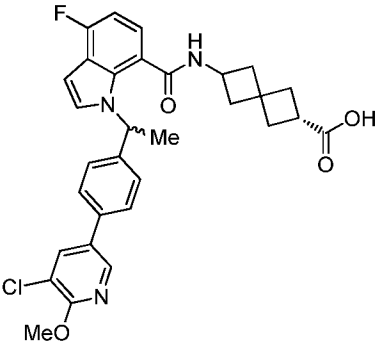
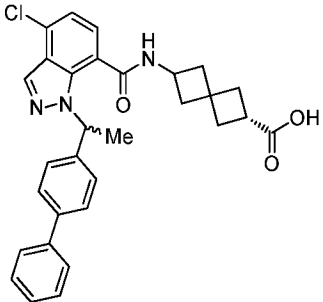


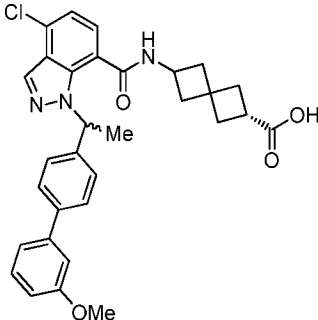
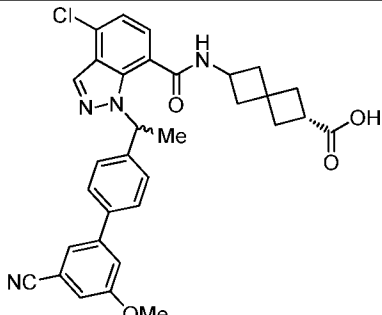
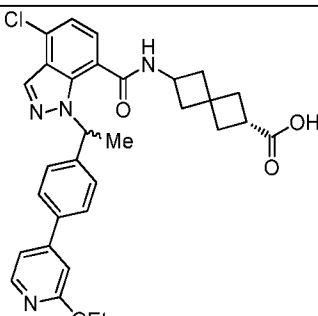
[000349] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение ВВ** (1,0 эквив.), фенолбороновую кислоту (1,2 эквив., Combi-Blocks, CAS# 768-35-4) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 98-80-6). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,1 М). Флакон нагревали до 100°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 480 (M+1)⁺.

[000350] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 112**. Проводили реакции с использованием либо **Промежуточного соединения ВВ** (Примеры 113, 114 и 115), либо **Промежуточного соединения СС** (Примеры 121, 122, 123 и 124), либо **Промежуточного соединения DD** (Примеры 116, 117, 118, 119 и 120), и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислоты.

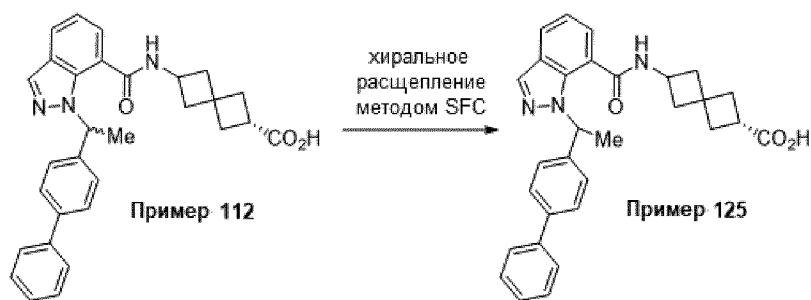
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 113	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	509,60	510 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 114	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	534,61	535 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 115	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	524,61	525 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 116	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	496,58	519 (M+Na) ⁺
Пример 117	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	526,60	549 (M+Na) ⁺
Пример 118	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	541,62	542 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 119	 (<i>S_a</i>)-6-(4-фтор-1-((<i>rac</i>))-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	527,59	528 (M+1) ⁺
Пример 120	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>))-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	562,03	562 (M+1) ⁺
Пример 121	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	514,02	537 (M+Na) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 122	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>rac</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	544,04	566 (M+Na) ⁺
Пример 123	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>rac</i>)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	569,05	569 (M+1) ⁺
Пример 124	 (<i>S_a</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>rac</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	559,06	559 (M+1) ⁺

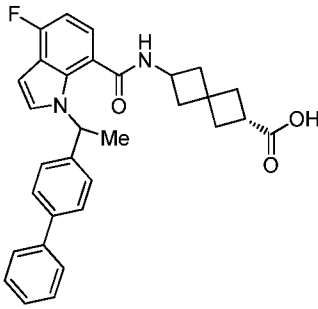
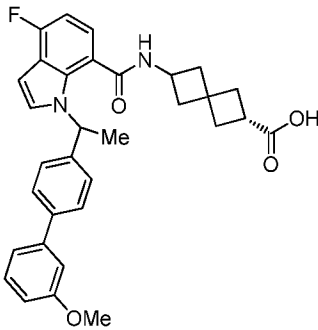
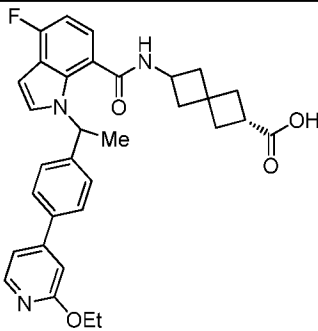
Пример 125 Получение (*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (элюируемый первым диастереоизомер)

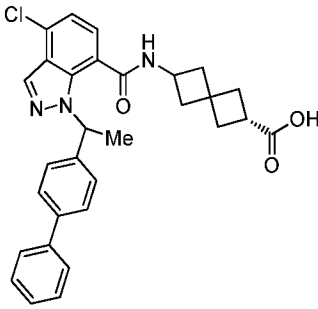
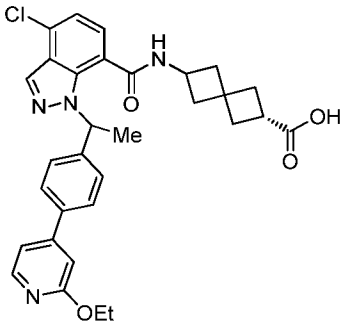
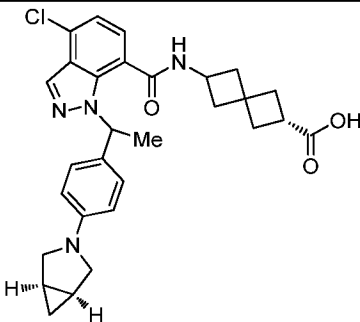


[000351] Диастереоизомерное соединение, **Пример 112**, расщепляли на два диастереоизомера методом SFC. Энантиомеры расщепляли с использованием колонки ChiralPac IA (5 мкм, 10 × 250 мм), элюируя 55% изопропанолом со скоростью потока 10 мл/мин в течение 10 мин, поддерживая температуру колонки 35°C. Элюируемый первым пик характеризовался временем удерживания 2,8 мин, и элюируемый вторым пик – 6,2 мин. Элюируемый первым диастереоизомер, **Пример 125**, был определен как диастереоизомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI⁺): 480 (M+1)⁺.

[000352] Соединения в последующей таблице расщепляли методом SFC аналогичным образом, как и **Пример 125**. В данных случаях, более активным диастереоизомером являлся пик, элюируемый первым.

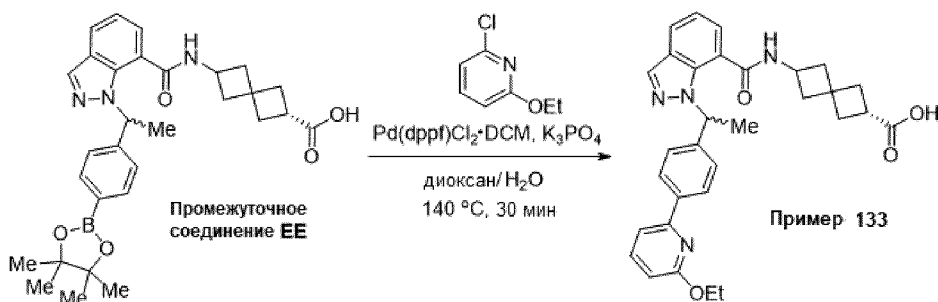
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 126	(<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	534,61	535 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 127	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	496,58	519 (<i>M</i> + <i>Na</i>) ⁺
Пример 128	 (<i>Sa</i>)-6-(4-фтор-1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	526,60	549 (<i>M</i> + <i>Na</i>) ⁺
Пример 129	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	541,62	542 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 130	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	514,02	537 (M+Na) ⁺
Пример 131	 (<i>Sa</i>)-6-(4-хлор-1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	559,06	559 (M+1) ⁺
Пример 132	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-(4-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	519,04	519 (M+1) ⁺

Пример 133

Получение (*Sa*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



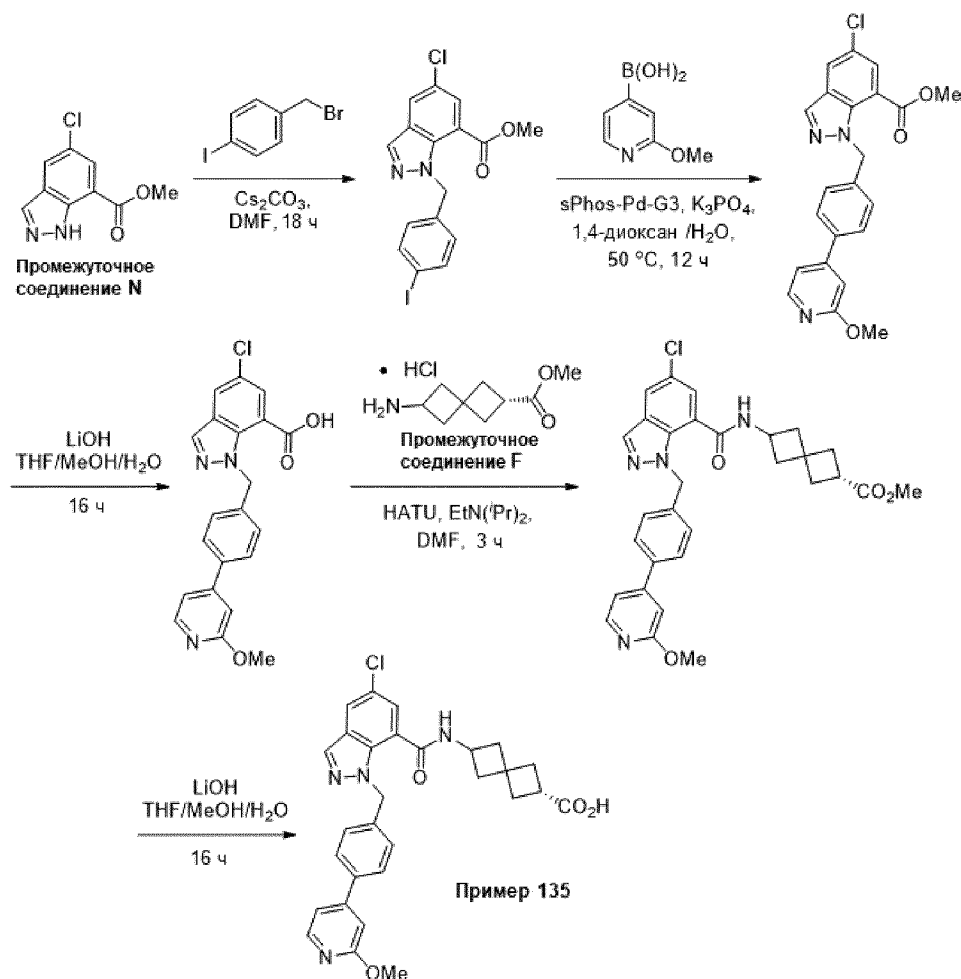
[000353] Во флакон для микроволновой обработки, укомплектованный магнитной мешалкой, добавляли **Промежуточное соединение ЕЕ** (1,0 эквив.), 2-хлор-6-этоксипиридин (1,5 эквив., Combi-Blocks, CAS# 42144-78-5) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·дихлорметан (0,1 эквив., Strem CAS# 95464-05-4). Флакон герметично закрывали тefлоновой крышкой. Флакон трижды вакуумировали и обратно заполняли N₂. Затем, флакон помещали в условия вакуума, после чего добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (3,0 эквив.) и диоксан (0,10 М). Флакон нагревали до 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Полученную реакционную смесь оставляли охлаждаться до 22°C, а затем непосредственно подвергали очистке методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа на автоматизированной системе Teledyne ISCO Rf, элюируя градиентом 10%-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 20 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. LCMS (ESI⁺): 525 (M+1)⁺.

[000354] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 133**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения FF** вместо **Промежуточного соединения ЕЕ**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 134	(S)-6-(4-хлор-1-((rac)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	559,06	559 (M+1) ⁺

Пример 135

Получение (S_a)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-5-хлор-1-(4-йодбензил)-1H-индазол-7-карбоксилата

[000355] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, **Промежуточное соединение N** (1,0 эквив.) и карбонат цезия (3 эквив.) суспендировали в DMF (0,63 M). Полученную суспензию охлаждали до 0°C, а затем в течение 5 минут порциями добавляли 1-(бромметил)-4-йодбензол (1,2 эквив.). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до 22°C в течение 18 часов. Затем, реакционную смесь осторожно гасили добавлением льда в воде и экстрагировали *трет*-бутилметилловым эфиром. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой Celite. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде красного масла. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-

70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 2: Получение метил-5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилата

[000356] В толстостенную реакционную колбу, укомплектованную магнитной мешалкой и заворачивающейся тефлоновой крышкой, добавляли метил-5-хлор-1-(4-йодбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (1,2 эквив.) и катализатор *s*Phos-Pd-G2 (0,1 эквив., Strem, CAS#1375325-64-6). Затем, сосуд вакуумировали и обратно заполняли N₂. Добавляли 2 М водный раствор K₃PO₄ (4 эквив.) и диоксан (0,14 М). Сосуд плотно герметизировали и нагревали при 50°C в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь охлаждали до 22°C, вливали в воду и экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром (3×). Затем, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла.

Стадия 3: Получение 5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты

[000357] В стеклянной круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли метил-5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,15 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметиловом эфире и гексанах получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 4: Получение (*S_a*)-метил-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

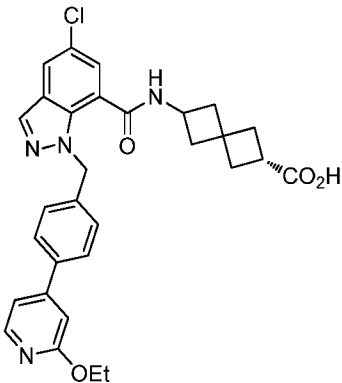
[000358] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли 5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (1 эквив.),

Промежуточное соединение F (1,2 эквив.) и HATU (1,5 эквив.) в DMF (0,22 М). Затем, к смеси добавляли основание Хунига (5 эквив.), и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при 22°C в течение 3 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли *трет*-бутилметилловым эфиром и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором HCl, 1 М водным раствором NaOH, водой и соевым раствором. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Путем очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле на системе Teledyne ISCO Rf (элюирование градиентом 10%-70% EtOAc в гексанах) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое отверждалось при отстаивании.

Стадия 5: Получение (*S_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

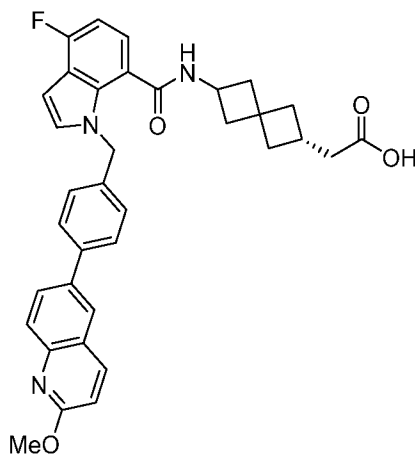
[000359] В круглодонной колбе, укомплектованной магнитной мешалкой, растворяли (*S_a*)-метил-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1 эквив.) в 3:2 (об./об.) растворе (0,1 М) THF и MeOH. Затем, к смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (3 эквив.), и перемешивали полученный раствор при 22°C в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь осторожно нейтрализовали добавлением по каплям 1 М водного раствора HCl (3 эквив.). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc. Затем, объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Путем концентрирования полученного фильтрата в условиях вакуума получали неочищенный продукт реакции в виде бежевого твердого вещества. Путем растирания неочищенного продукта в *трет*-бутилметилловом эфире получали указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 531 (M+1)⁺.

[000360] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 135**, заменяя (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту на **Стадии 2** коммерчески доступными бороновыми кислотами.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 136	 (<i>Sa</i>)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	545,03	545 (M+1) ⁺

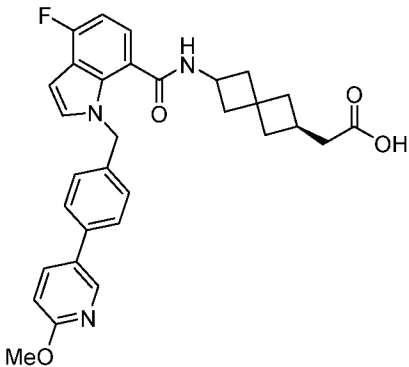
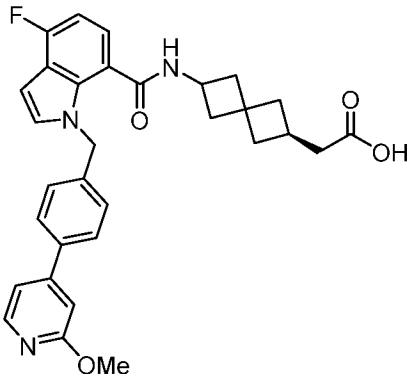
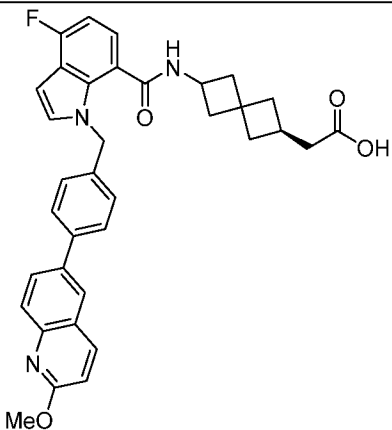
Пример 137

Получение (*Sa*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



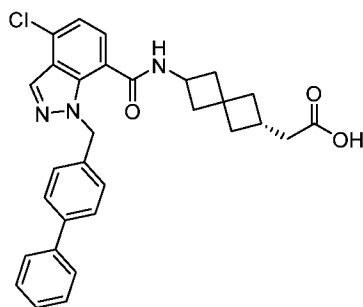
[000361] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Пример 45**, используя **Промежуточное соединение КК** вместо **Промежуточного соединения R** и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту, при температурах в диапазоне 100–130°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе. LCMS (ESI⁺): 578 (M+1)⁺.

[000362] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, используя **Промежуточное соединение LL** вместо **Промежуточного соединения КК** и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 138	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	527,59	528 (M+1) ⁺
Пример 139	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	527,59	528 (M+1) ⁺
Пример 140	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	577,65	578 (M+1) ⁺

Пример 141

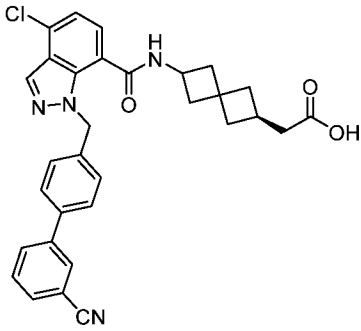
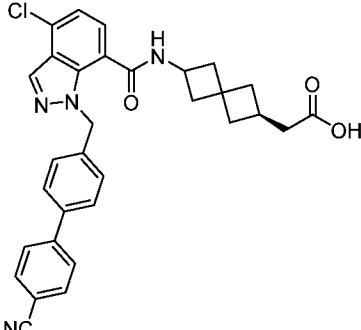
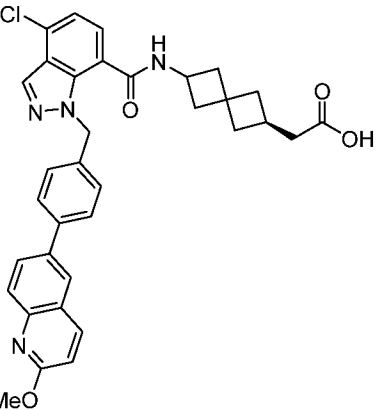
Получение **(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты**

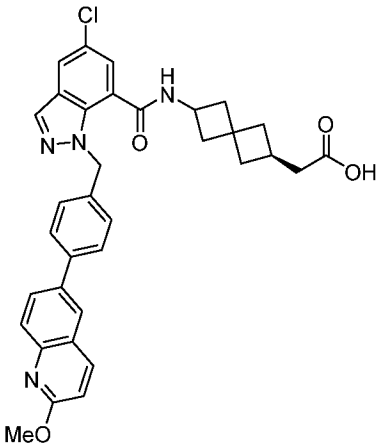
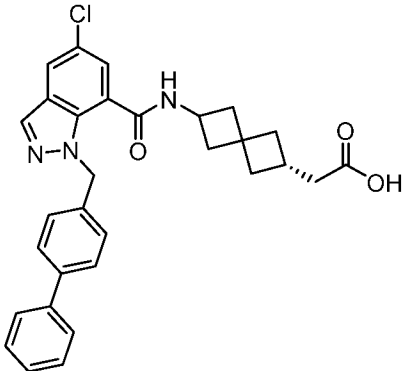


[000363] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 78**. Проводили реакции с использованием **Промежуточного соединения ММ** и соответствующей коммерчески доступной бороновой кислотой или сложного пинаколового эфира бороновой кислоты. LCMS (ESI⁺): 514 (M+1)⁺

[000364] Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя **Промежуточное соединение NN**, **Промежуточное соединение ОО** или **Промежуточное соединение РР** вместо **Промежуточного соединения ММ**.

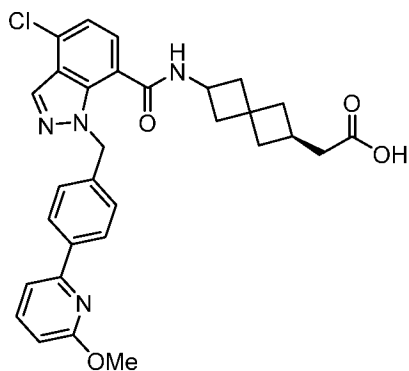
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 142	(<i>R_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	514,02	514 (M+1) ⁺
Пример 143	(<i>R_a</i>)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	532,01	532 (M+1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 144	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	539,03	539 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 145	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	539,03	539 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 146	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	595,09	595 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 147	 (<i>R</i>)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	595,09	595 (M+1) ⁺
Пример 148	 (<i>S</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	514,02	514 (M+1) ⁺

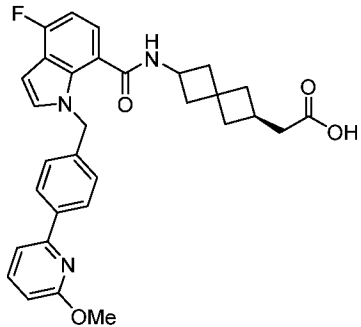
Пример 149

Получение (*R*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



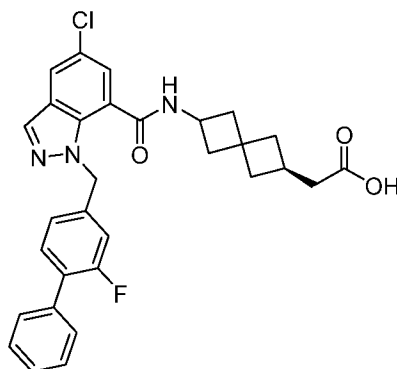
[000365] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Пример 83**, используя **Промежуточное соединение QQ** вместо **Промежуточного соединения AA** и соответствующий коммерчески доступный (гетеро)арилгалогенид, при температурах в диапазоне 100–150°C и с продолжительностью 10–30 мин в микроволновом реакторе. LCMS (ESI⁺): 545 (M+1)⁺

[000366] Соединение в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя **Промежуточное соединение RR** вместо **Промежуточного соединения QQ**.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI ⁺)
Пример 150	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	527,59	528 (M+1) ⁺

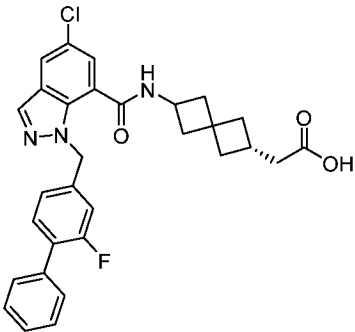
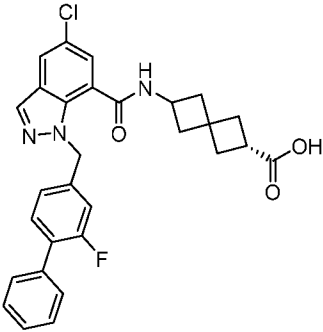
Пример 151

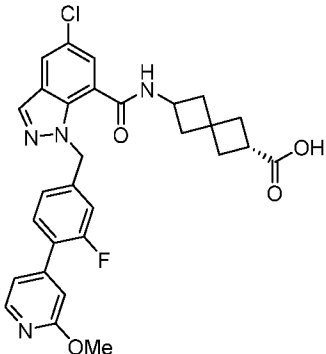
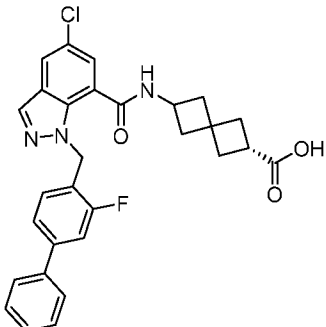
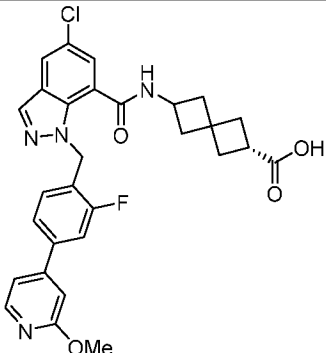
Получение (*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты

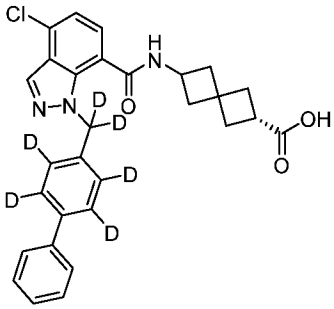


[000367] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и **Пример 141**, используя **Промежуточное соединение SS** вместо **Промежуточного соединения MM** и соответствующей коммерчески доступную бороновую кислоту или сложный пинаколовый эфир бороновой кислоты. LCMS (ESI): 532 (M+1)⁺.

[000368] Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя Промежуточное соединение TT, Промежуточное соединение UU, Промежуточное соединение VV или Промежуточное соединение XX вместо Промежуточного соединения SS.

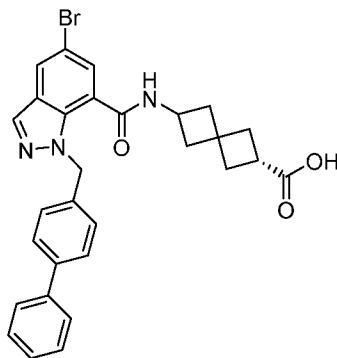
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 152	 (<i>S_a</i>)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	532,01	532 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 153	 (<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	517,98	518 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 154	 (<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	549,00	549 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 155	 (<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	517,98	518 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 156	 (<i>S_a</i>)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	549,00	549 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 157	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	506,03	506 (M+1) ⁺

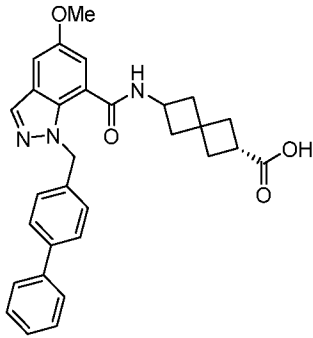
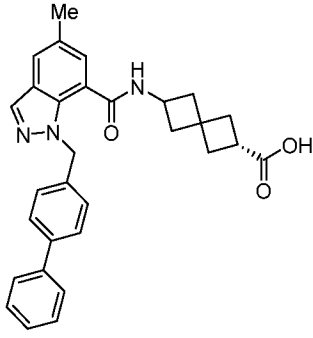
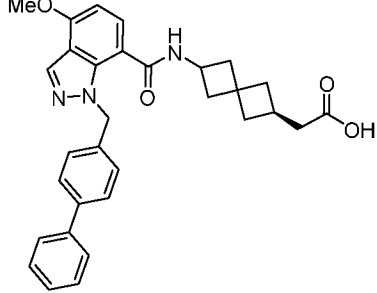
Пример 158

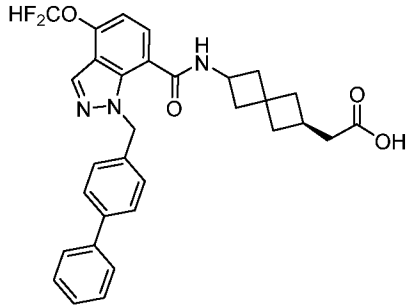
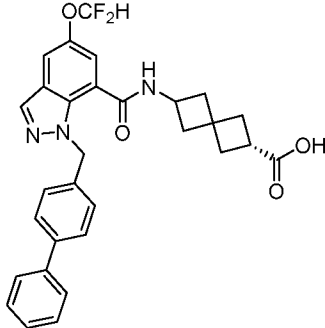
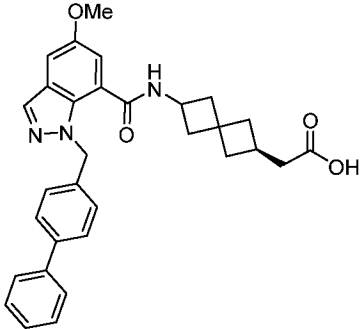
Получение (*Sa*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

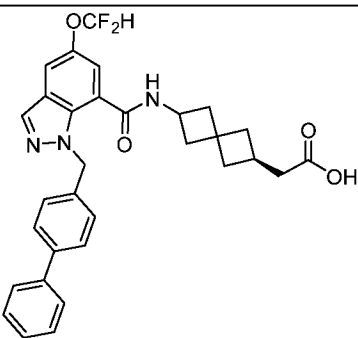
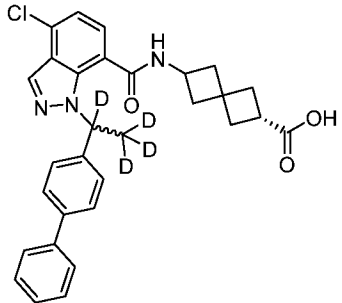
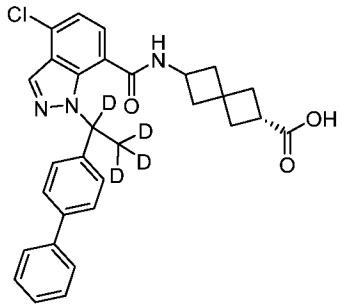


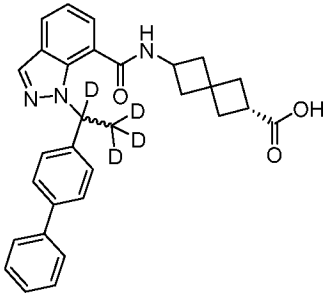
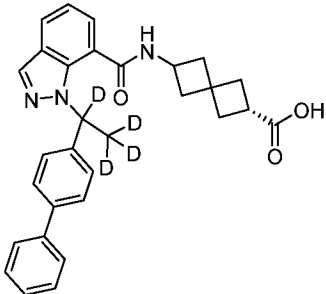
[000369] Указанное в заголовке соединение получали, как описано в **Примере 93**, начиная со **Стадии 3**, используя **Промежуточное соединение YY** вместо 1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты и соответствующий амин. LCMS (ESI⁺): 544 (M+1)⁺

[000370] Соединения в представленной ниже таблице получали аналогичным образом, используя **Промежуточное соединение ZZ**, **Промежуточное соединение aaa** или **Промежуточное соединение bbb** вместо **Промежуточного соединения YY** и соответствующий амин.

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 159	 (<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	495,6	496 (M+1) ⁺
Пример 160	 (<i>S</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	479,6	480 (M+1) ⁺
Пример 161	 (<i>R</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	509,6	510 (M+1) ⁺

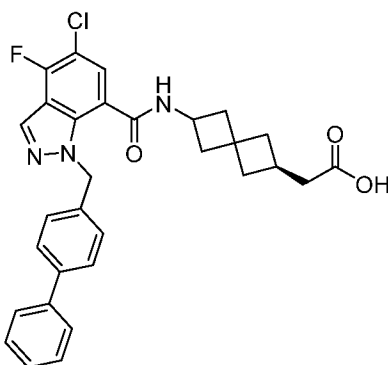
Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 162	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	545,48	546 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 163	 (<i>S_a</i>)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	531,55	532 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 164	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	509,60	510 (<i>M</i> +1) ⁺

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 165	 (<i>R_a</i>)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусная кислота	545,58	546 (<i>M</i> +1) ⁺
Пример 166	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	518,04	540 (<i>M</i> +23) ⁺
Пример 167	 (<i>S_a</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-4-хлор-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	518,04	516 (<i>M</i> -1) ⁻

Пример	Структура и название	MW	MS (ESI+)
Пример 168	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>rac</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	483,6	506 (M+23) ⁺
Пример 169	 (<i>Sa</i>)-6-(1-((<i>R</i>) или (<i>S</i>)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-d₄)-1<i>H</i>-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновая кислота	483,6	516 (M+23) ⁺

Пример 170

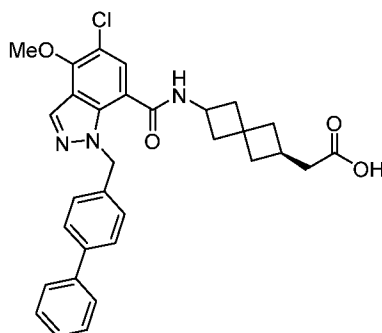
Получение (*Ra*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



[000371] Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом, как и Пример 93, но используя Промежуточное соединение ее вместо Промежуточного соединения N на Стадии 1 и заменяя Промежуточное соединение F на Стадии 3 Промежуточным соединением (*Ra*)-L. LCMS (ESI+): 532 (M+1)⁺

Пример 171

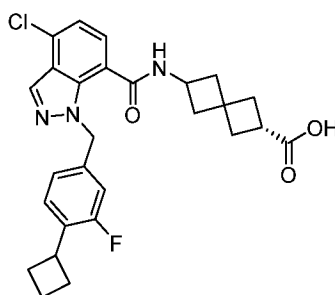
Получение (*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты



[000372] Указанное в заголовке соединение представляет собой побочный продукт, полученный в процессе гидролиза на **Стадии 2 Примера 170**, в результате включения метоксигруппы и замены хлора в процессе синтеза **Примера 170**. LCMS (ESI⁺): 544 (M+1)⁺.

Пример 172

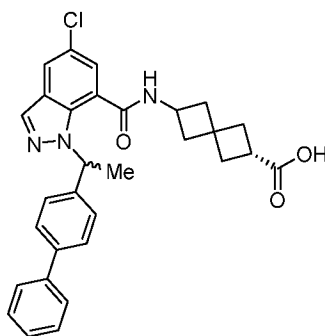
Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000373] Следующие соединения получали аналогичным образом, как и **Пример 93**, заменяя продукт **Стадии 1**, метил-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксилат, **Промежуточным соединением fff**. LCMS (ESI⁺): 496 (M+1)⁺.

Пример 173

Получение (*S_a*)-6-(1-((*rac*)1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

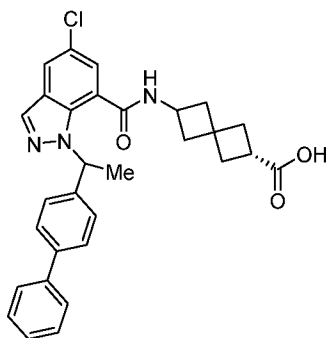


[000374] Соединения в последующей таблице получали аналогичным образом, как и **Пример 112**, используя **Промежуточное соединение ggg** вместо **Промежуточного**

соединения **ВВ** и соответствующую коммерчески доступную бороновую кислоту. LCMS (ESI+): 514 (M+1)⁺.

Пример 174

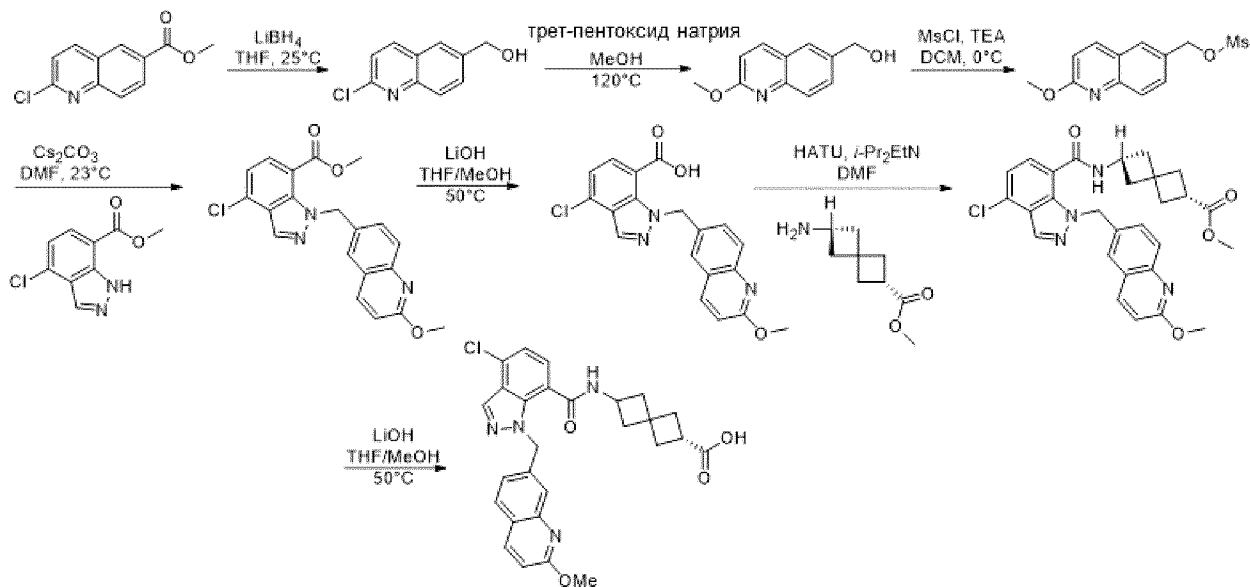
Получение (*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*))-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



[000375] Рацемическое соединение **Пример 173** расщепляли методом SFC аналогичным образом, как и **Пример 125**, с получением указанного в заголовке соединения в качестве элюируемого вторым пика, который был определен как диастереоизомер, обладающий большей активностью. LCMS (ESI+): 514 (M+1)⁺

Пример 175

Получение (*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение (2-хлорхинолин-6-ил)метанола

[000376] К раствору метил-2-хлорхинолин-6-карбоксилата в THF (200 мМ) охлажденному на бане со льдом, добавляли 95% боргидрид лития (2 М, 2 эквив.), а затем перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Полученную смесь гасили добавлением нас. водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты дополнительно

промывали нас. водн. NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение (2-метоксихинолин-6-ил)метанола

[000377] К раствору (2-хлор-6-хинолил)метанола в MeOH (200 мМ) во флаконе для микроволновой обработки добавляли *трет*-пентоксид натрия (1 эквив.), и обрабатывали полученную смесь при 120°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе Biotage. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и наносили остаток на предварительный картридж с использованием DCM. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 0-45% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 40% EtOAc , объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Получение (2-метоксихинолин-6-ил)метилметансульфоната

[000378] К холодному раствору (2-метокси-6-хинолил)метанола в DCM (300 мМ), перемешанному на бане со льдом, добавляли мезилхлорид (1,1 эквив.) и TEA (1,14 эквив.), и перемешивали на охлаждающей бане в течение 1 часа. После этого, смесь гасили добавлением 0,1М HCl и экстрагировали DCM (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-белого твердого вещества.

Стадия 4: Получение метил-4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксилата

[000379] К раствору (2-метокси-6-хинолил)метилметансульфоната и метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата (1 эквив.) в DMF (275 мМ), охлажденному на бане со льдом, добавляли карбонат цезия (1 эквив.), и перемешивали на бане со льдом в течение 30 мин, а затем при 23°C в течение 18 часов. Полученную смесь разбавляли водой (3 объема) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты концентрировали в условиях вакуума, и наносили полученный остаток на предварительный картридж с использованием DCM. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 5-40% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 25% EtOAc , объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты

[000380] К суспензии метил-4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (100 mM) добавляли гидроксид лития (1 M, 2 эквив.) и нагревали до 50°C в течение 18 часов. Этот раствор концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органических растворителей. Полученную суспензию подкисляли добавлением HCl (1 M, 2,9 эквив.) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: Получение метил-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

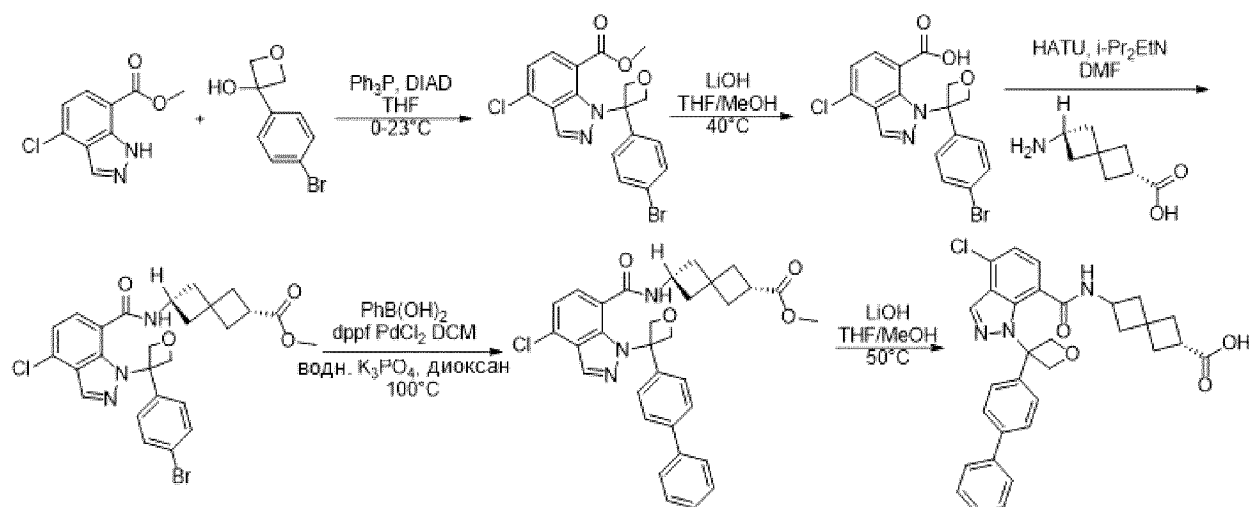
[000381] К раствору 4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбоновой кислоты в DMF (230 mM) добавляли HATU (1,2 эквив.), и перемешивали в атмосфере азота в течение 15 мин. После этого, полученный раствор обрабатывали метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилатом (1,1 эквив., HCl) и основанием Хунига (202,20 мг, 3 эквив.), и перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Из смеси выпадало в осадок белое твердое вещество. Полученную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток наносили на предварительный картридж с использованием DCM, а затем очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя 0-60% EtOAc в гексанах, а затем 100% EtOAc. Фракции основного пика, элюируемого при 54% EtOAc, и «хвосты» объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 7: Получение 6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-6-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

[000382] К раствору метил-2-[[4-хлор-1-[(2-метокси-6-хинолил)метил]индазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (50 mM) добавляли гидроксид лития (1 M, 2 эквив.), а затем нагревали до 50°C в течение 18 часов. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органического растворителя и разбавляли водой, а затем подкисляли до pH = 1 добавлением HCl (1 M) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белой твердой пены. LCMS (ESI⁺): 505 (M+1)⁺.

Пример 176

Получение (S_a)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата

[000383] К раствору метил-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксилата, 3-(4-бромфенил)оксетан-3-ола (AstaTech, cat# 32910, 2 эквив.) и трифенилфосфина (2,25 эквив.) в THF (200 мМ), охлажденному на бане со льдом, добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,1 эквив.), и перемешивали холодным в течение 10 мин, а затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 13% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение 1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоновой кислоты

[000384] К раствору метил-1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (70 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 3 эквив.), и перемешивали при 23°C в течение 4 часов, а затем нагревали до 40°C в течение 16 часов. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество подкисляли добавлением HCl (1 М, 300 мкл), а затем распределяли между водой и EtOAc (2×). Объединенные экстракты концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде золотистого остатка.

Стадия 3: Получение метил-6-(1-(3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000385] К раствору 1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбоновой кислоты, метил-2-аминоспиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (1,4 эквив.) и HATU (1,4 эквив.) в DMF (130 мМ) добавляли основание Хунига (3 эквив.), и перемешивали при 23°C в течение 2 часов. Полученную смесь распределяли между водой и EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с использованием картриджа Teledyne ISCO с силикагелем, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в гексанах. Фракции основного пика, элюируемого при 42% EtOAc, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: Получение метил-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[000386] К дегазированному раствору метил-2-[[1-[3-(4-бромфенил)оксетан-3-ил]-4-хлориндазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата, фенилбороновой кислоты (1 эквив.) и dppf PdCl₂ DCM (0,1 эквив.) в диоксане (70 мМ) добавляли фосфат калия (2 М, 3 эквив.) и обрабатывали при 100°C в течение 15 минут в микроволновом реакторе Biotage. Полученную смесь наносили на предварительный картридж с силикагелем, а затем очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием C18 картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 10-80% ACN в воде, содержащей 0,1% HCO₂H. Фракции основного пика, элюируемого при 80% ACN, объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 5: Получение 6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты

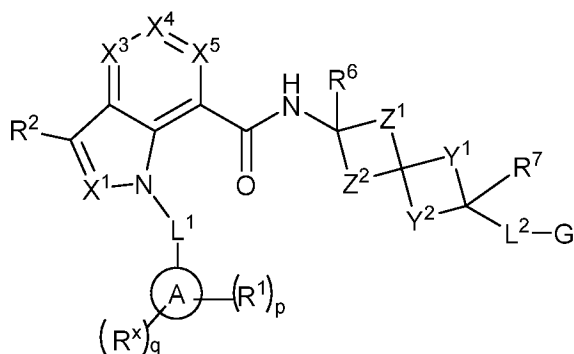
[000387] К раствору метил-2-[[4-хлор-1-[3-(4-фенилфенил)оксетан-3-ил]индазол-7-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата в THF/MeOH (1:1) (70 мМ) добавляли гидроксид лития (1 М, 4 эквив.) и нагревали до 50°C в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с целью удаления органического растворителя, подкисляли добавлением HCl (1 М, 4 эквив.), а затем повторно концентрировали в условиях вакуума до получения твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в DMSO и очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии с использованием C18 картриджа Teledyne ISCO, элюируя градиентом 10-100% ACN в воде, содержащей 0,1% HCO₂H. Фракции основного пика, элюируемого при 90% ACN, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI⁺): 542 (M+1)⁺.

[000388]Предусмотрено, что варианты осуществления, описанные выше, являются только иллюстративными и специалисты настоящей области техники будут признавать или будут способны установить с применением не более чем рутинных экспериментов, различные эквиваленты конкретных соединений, веществ и процедур. Все такие эквиваленты рассматриваются как находящиеся в пределах объема заявленного объекта изобретения и охватываются приложенной формулой изобретения.

[000389]Тогда как варианты осуществления по настоящему раскрытию были показаны и описаны в настоящем изобретении, специалистам настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Различные вариации, изменения и замещения теперь будут понятны специалистам настоящей области техники без отклонения от настоящего раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы по отношению к вариантам осуществления настоящего описания, раскрытых в настоящем описании, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего раскрытия. Предусмотрено, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего раскрытия и что способы и структуры находятся в пределах объема такой формулы изобретения и охватываются их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров, изотопный вариант или пролекарство:



Формула (I),

где:

X^1 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

где не более двух X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N;

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t$;

кольцо A представляет собой арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, где C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $=N-$, $-NR^{10}-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

каждый $R^{8'}$ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^x независимо представляет собой галоген, метил, C_1 галогеналкил или $-CN$;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^6 представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

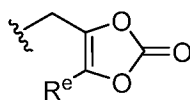
Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^a)_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^a-$;

L^2 представляет собой $-(CR^c)_m-$;

G представляет собой $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NHOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^d$, $-SO_2NHC(O)R^d$, $-NHC(O)NHSO_2R^d$, $-1H$ -тетразолил, $-P(O)(OH)_2$, $-1,2,4$ -оксадиазол-5(4H)-он, $-тетразол-5(4H)$ -он или $-C(O)NHSO_2R^d$;

R^{12} выбран из H , C_1 - C_6 алкила, арила, аралкила, $CH(R^{13})OC(=O)R^{14}$, $CH(R^{13})OC(=O)OR^{14}$ и (5-алкил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группы,



характеризующейся следующей формулой: , причем R^e представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 –циклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, или два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^c независимо представляет собой водород или галоген;

R^d представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 2, где:

L^1 представляет собой $-(CR^b)_t$;

кольцо A представляет собой необязательно дейтерированный арил;

каждый R^1 независимо представляет собой C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или $-OR^8$, причем C_2 - C_9 алкил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_9 алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил являются необязательно дейтерированными и необязательно замещены одним, двумя или тремя R^y ;

или два R^1 заместителя на смежных атомах кольца A взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием ароматического или не ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из $-O-$, $=N-$, $-NR^{10}-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$, причем ароматическое или не ароматическое кольцо необязательно дейтерировано и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, необязательно дейтерированный алкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксил или галогеналкил;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой связь или $-(CR^{a_2})_n-$, при условии, что Y^1 и Y^2 оба не представляют собой связь;

Z^1 и Z^2 каждый представляет собой $-CR^{a_2}-$;

L^2 представляет собой $-(CR^{c_2})_m-$;

каждый R^a независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил, галоген или галогеналкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или

два R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^c независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2; и

t представляет собой 1, 2 или 3.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где:

R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил, или два R^b ,

вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно дейтерированный циклоалкил; и

R^8 независимо представляет собой водород, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

4. Соединение по пп. 1, 2 или 3, где:

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$, причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

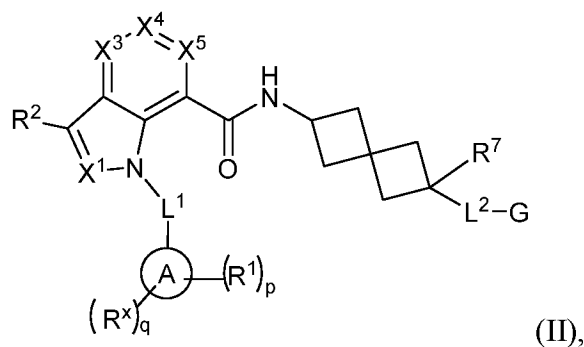
R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

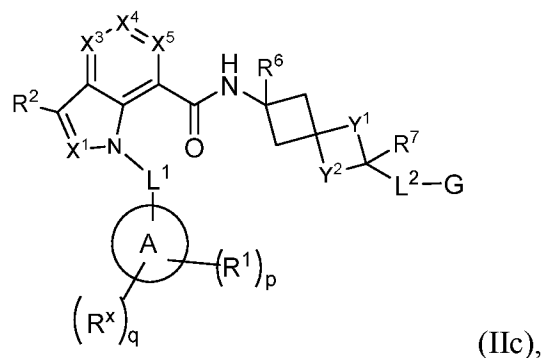
каждый R^b независимо представляет собой водород или дейтерий.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (II):



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

6. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (IIc):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, причем L^1 представляет собой $-CR^b_2-$ и каждый R^b независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно дейтерированный алкил или галогеналкил.

7. Соединение по пп. 1, 5 или 6, где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

X^5 представляет собой N или CR^5 ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

8. Соединение по любому из пп. 1, 5, 6 или 7, где:

X^3 представляет собой CR^3 ;

X^4 представляет собой CR^4 ;

X^5 представляет собой CR^5 ;

R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

9. Соединение по пп. 1, 5, 6, 7 или 8, где X^1 представляет собой CH .

10. Соединение по пп. 1, 5, 6, 7 или 8, где X^1 представляет собой N .

11. Соединение по пп. 1, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, где:

один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил, а оставшийся из R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, представляет собой водород; и

R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

12. Соединение по пп. 1, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, где:

один из R^3 , R^4 и R^5 представляет собой галоген, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый независимо представляет собой водород, алкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-SR^8$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-CN$, циклоалкил или галогеналкил; и

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где один из R^3 , R^4 или R^5 представляет собой галоген, а оставшийся R^3 , R^4 и R^5 , если присутствует, каждый представляет собой водород.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где один из R^3 или R^4 представляет собой галоген, а другой из R^3 и R^4 , если присутствует, представляет собой водород и R^5 представляет собой водород.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где:

каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или $-OR^{8'}$, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо представляет собой необязательно дейтерированный и необязательно замещено одним, двумя или тремя R^y ;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; и

каждый $R^{8'}$ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

16. Соединение по любому из пп. 1 -15, где:

каждый R^1 независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо необязательно дейтерированный и необязательно замещен одним, двумя или тремя R^y ;

каждый R^y независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, галоген, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^{11}$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-OC(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)NR^8R^9$, $-NR^8S(O)R^{11}$, $-NR^8S(O)_2R^{11}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$; причем алкил необязательно замещен $-OR^8$ или $-NR^8R^9$ и причем циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила; или

R^8 и R^9 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, дейтерий, алкил или дейтерированный алкил; и

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, дейтерированный алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где p представляет собой 1 и R^1 представляет собой арил.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где p представляет собой 1, кольцо A представляет собой фенил и R^1 представляет собой фенил.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, где R^7 представляет собой водород или дейтерий.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, где q представляет собой 0 или 1.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство, где *t* представляет собой 1.

22. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из:

6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 1);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 8);

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 2);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 3);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 9);

6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 4);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 26);

6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 5);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((6-фторнафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 37);

6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 6);

(*R_a*)-6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-бром-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 7);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 10);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 65);

6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 11);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 24);

6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 12);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 51);

6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 13);

(*R_a*)-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 14);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 15);

(*R_a*)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 55);

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 16);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 47);

6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 17);

(*R_a*)-6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 18);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 19);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 46);

6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 20);

(*R_a*)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 49);

6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 21);

(*R_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 22);

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 23);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((4'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-хлор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 25);

6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 27);

(*R_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-4-циано-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 28);

(*R_a*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(циклопентилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 29);

(*R_a*)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(циклогексилокси)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 30);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 31);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 32);

(*R_a*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 33);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 34);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 35);

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 45);

6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 36);

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 48);

6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 38);

6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-фтор-1-((5-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 39);

6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((7-метоксинафталин-2-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 40);

6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-(((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((6-цианонафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 41);

6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((6-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 42);

6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((5-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 43);

6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((7-бромнафталин-2-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 44);

6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 50);

6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-метокси-d₃-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 52);

6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 53);

6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 54);

6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 56);

6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3'-(оксетан-3-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 57);

6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 58);

6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(4-циано-6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 59);

6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 60);

6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(этилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 61);

6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 62);

6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 63);

6-(1-(4-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)бензил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 64);

6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 66);

6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-4-хлор-1-(4-(пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 67);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 68);

6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 69);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 70);

6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-морфолинобензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 71);

6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 72);

6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(1*H*-пиразол-1-ил)бензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 73);

6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 74);

6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 75);

6-(4-хлор-1-(4-(1-(дифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-((*rac*)-1-(дифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-((*rac*)-1-(дифторметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 76);

6-(1-(1-(4-((1*R*, 5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 77);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-((1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)фенил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 132);

6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 78);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 79);

6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 80);

6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-фтор-2'3'4'5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 81);

6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3-фторбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 82);

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 83);

6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-этоксипиримидин-6-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 84);

6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 85);

6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 86);

6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(тиазол-2-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 87);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 88);

6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 89);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-этокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 90);

6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 91);

6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-метокси-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 92);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 93);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 94);

6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 95);

6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 96);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(нафталин-2-илметил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 96);

6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-изопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 97);

6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклопропилбензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 98);

6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(*трет*-бутил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 99);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 100);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-метилспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 101);

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)-2-дейтероспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 105);

6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 102);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-(2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)-2-фторспиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 106);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 104);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 103);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 107);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 108);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 109);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты (Пример 110);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил))уксусной кислоты;

4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо;

(*R_a*)-4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид;

(*S_a*)-4-фтор-*N*-(6-((метилсульфонил)карбамоил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамид (Пример 111);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 112);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 125);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 125);

6-(1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 113);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 114);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 126);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 126);

6-(1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 115);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 116);

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 127);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 127);

6-(4-фтор-1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты ; (Пример 117)

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 128);

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*S*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 128);

6-(1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 118);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 129);

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 129);

6-(4-фтор-1-(1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-фтор-1-((*pau*)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-фтор-1-((*rac*)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 119);

(R_a)-6-(4-фтор-1-((R)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-фтор-1-((S)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-фтор-1-((R)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-фтор-1-((S)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 120);

(R_a)-6-(1-((R)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((S)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((R)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((S)-1-(4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)фенил)этил)-4-фтор-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 121);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(1-((R)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 130);

(S_a)-6-(1-((S)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-хлор-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 130);

6-(4-хлор-1-(1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 122);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*R*)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 123);

(R_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(R_a)-6-(4-хлор-1-((S)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(S_a)-6-(4-хлор-1-((R)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*S*)-1-(3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 124);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*R*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 131);

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*S*)-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 131);

6-(1-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 133);

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-(1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*rac*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 134);

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*R*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((*S*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*R*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((*S*)-1-(4-(6-этоксипиридин-2-ил)фенил)этил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 135);

6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(4-(2-этоксипиридин-4-ил)бензил)-1*H*-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 136);

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 137);

2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 138);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1*H*-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 139);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксхинолин-6-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксхинолин-6-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 140);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(2-метоксхинолин-6-ил)бензил)-1H-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 141);

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 142);

2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 143);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 144);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 145);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-((4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 146);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 147);

(*S_a*)-2-(6-(5-хлор-1-(4-(2-метоксихинолин-6-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 148);

2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 149);

(*S_a*)-2-(6-(4-хлор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 150);

(*S_a*)-2-(6-(4-фтор-1-(4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 151);

(*S_a*)-2-(6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 152);

6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-((2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 153);

6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(3-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 154);

6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 155);

6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(5-хлор-1-(2-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 156);

6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((1,1'-бифенил]-4-ил-2,3,5,6-d₄)метил-d₂)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 157);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бром-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 158);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 159);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метил-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 160);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-метокси-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 161);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 162);

6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-
карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 163);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 164);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метокси-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 165);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-(дифторметокси)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 166);

6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-4-хлор-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 167);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 168);

(*R_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1Н-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*R*) или (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил-1,2,2,2-*d*₄)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 169);

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 170);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-фтор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты;

(*R_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171);

(*S_a*)-2-(6-(1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-хлор-4-метокси-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)уксусной кислоты (Пример 171);

6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-(4-циклобутил-3-фторбензил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 172);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*rac*)1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*rac*)1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 173);

6-(1-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-((*R*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(1-((*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-5-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*S_a*)-6-(4-хлор-1-((2-метоксихинолин-7-ил)метил)-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 175);

6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты;

(*R_a*)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты; и

(*S_a*)-6-(1-(3-([1,1'-бифенил]-4-ил)оксетан-3-ил)-4-хлор-1H-индазол-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоновой кислоты (Пример 176).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат, простой стереоизомер, смесь стереоизомеров, рацемическая смесь стереоизомеров или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Способ лечения рака у пациента, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп. 1-22 или фармацевтической композиции по п. 23.

25. Способ по п. 24, при котором указанный вид рака выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы.

26. Способ по пп. 24 или 25, при котором указанный вид рака выбран из рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака молочной железы и рака предстательной железы.

27. Соединение по любому из пп. 1-22 для применения при лечении рака.

28. Соединение для применения по п. 27, причем рак выбран из глиобластомы, рака костей, рака головы и шеи, меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной

карциномы, аденокарциномы, рака полости рта, рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рак молочной железы и рака предстательной железы.

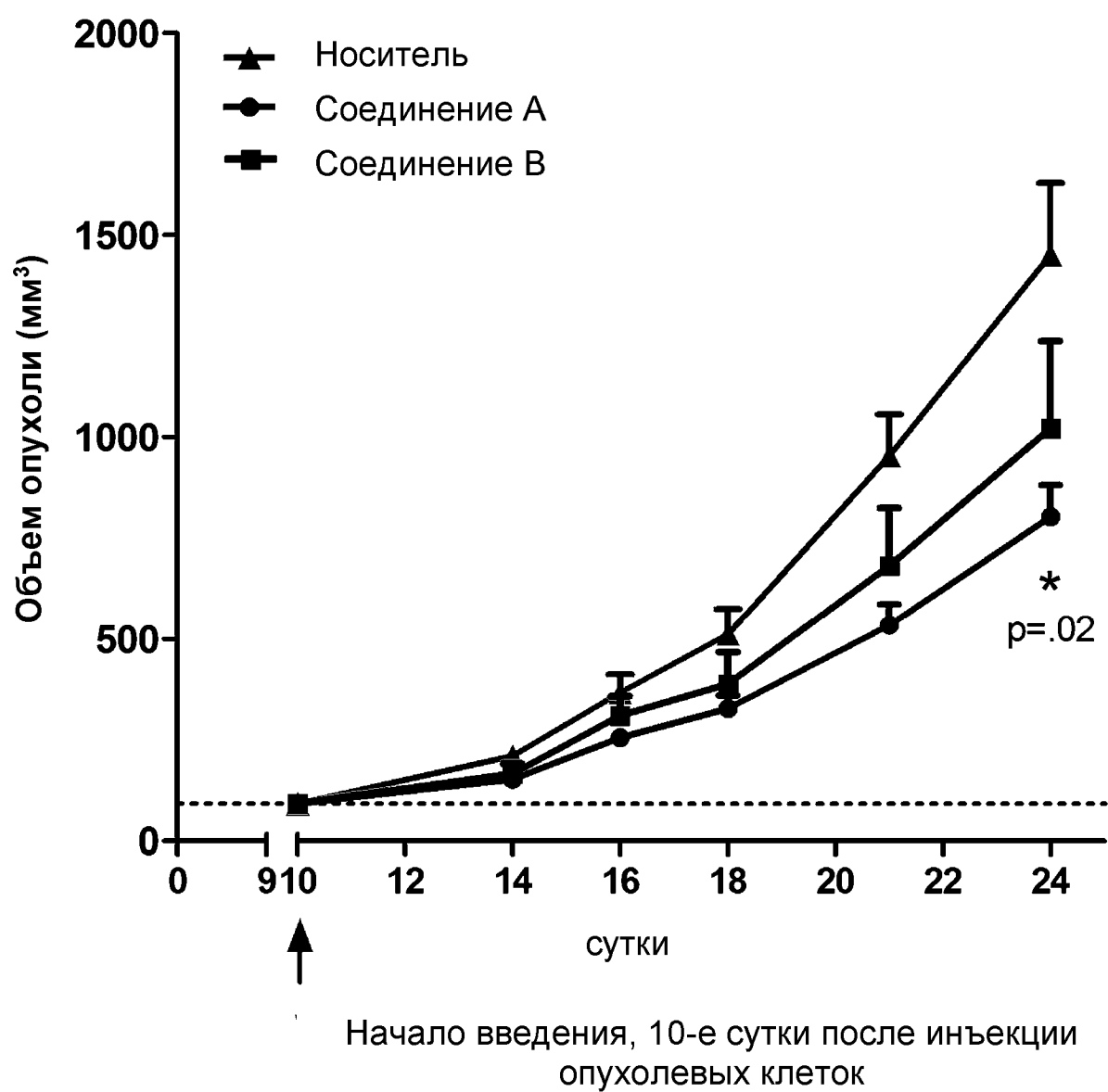
29. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у пациента, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп. 1-22 или фармацевтической композиции по п. 23.

30. Способ по п. 29, при котором указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из эпилепсии, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), латерального амиотрофического склероза (ALS) и черепно-мозговой травмы (TBI).

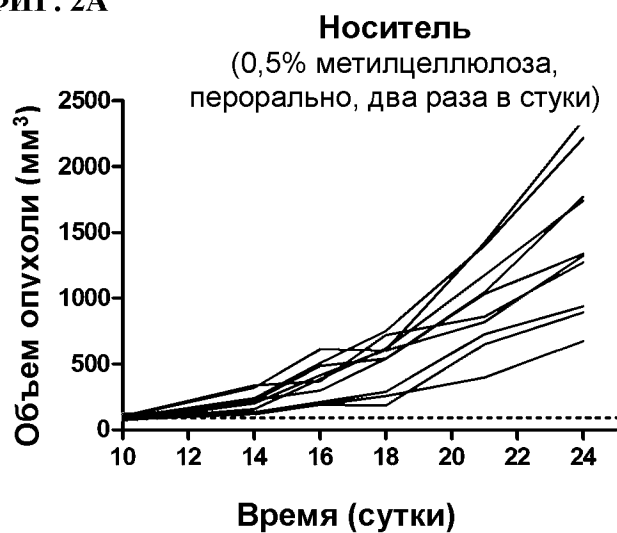
31. Способ лечения воспалительного заболевания или симптома у пациента, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп. 1-22 или фармацевтической композиции по п. 23.

32. Способ по п. 31, при котором указанное воспалительное заболевание или симптом представляет собой артрит, дисфункцию иммунной системы, аутоиммунное заболевание или воспалительную боль.

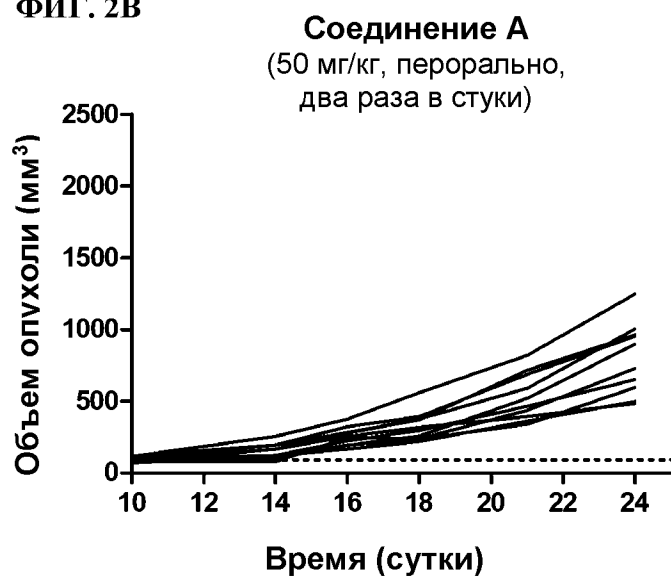
ФИГ. 1



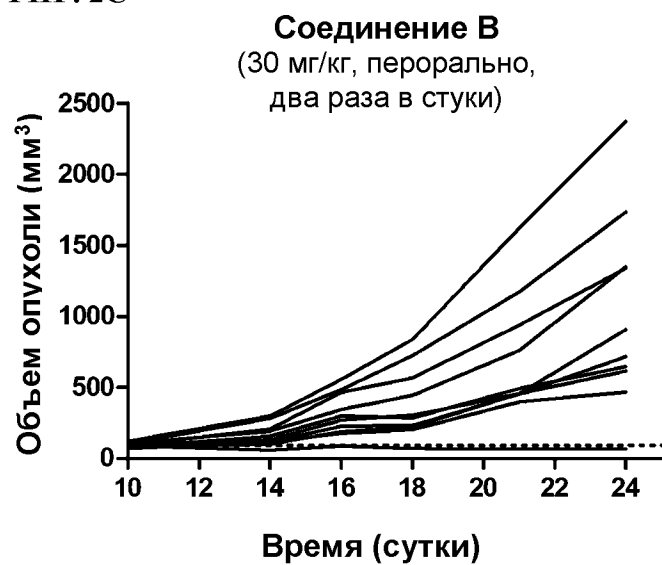
ФИГ. 2А



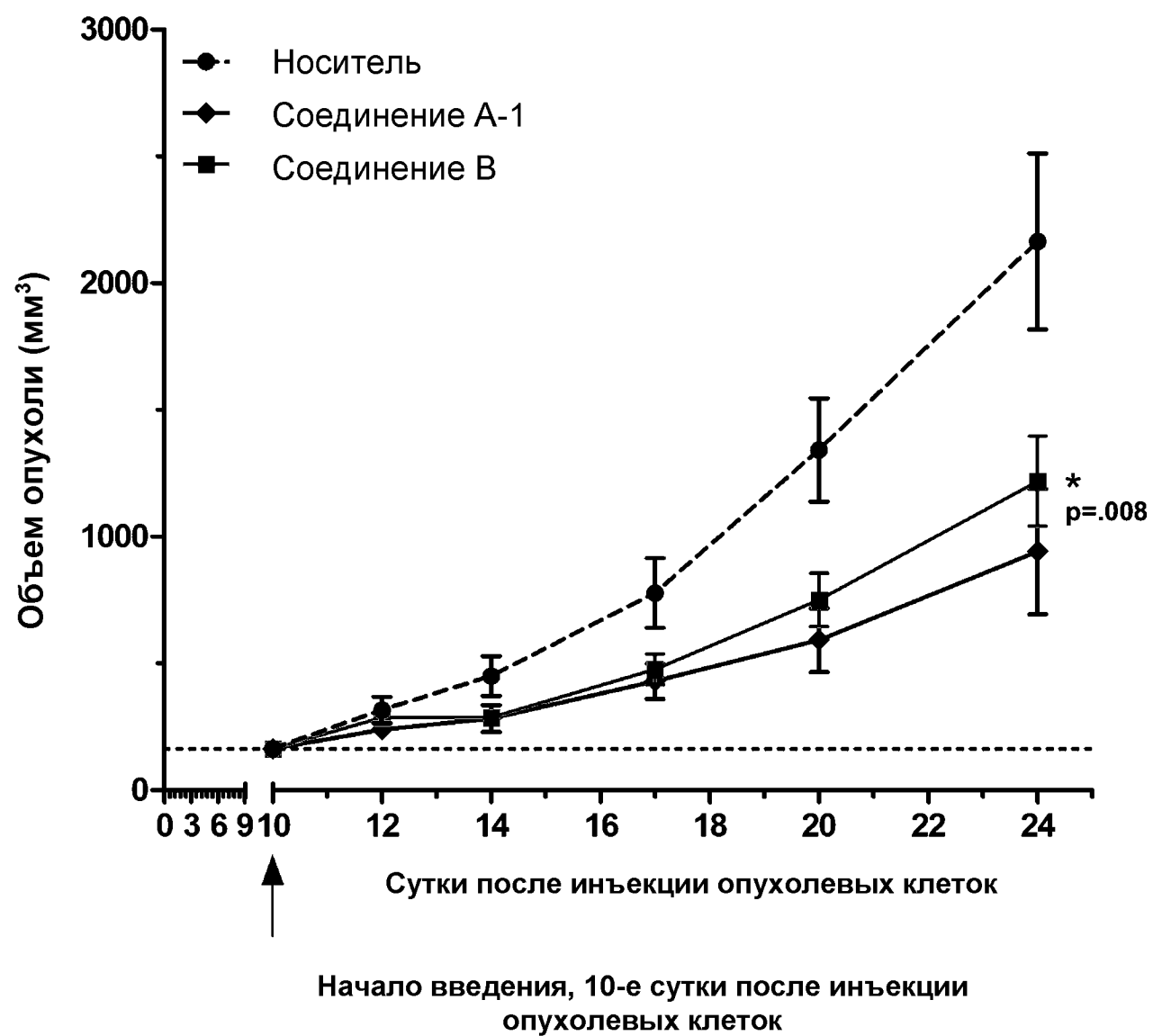
ФИГ. 2В



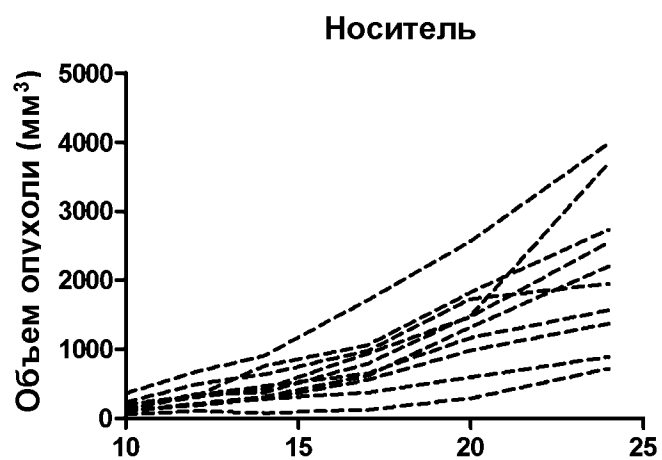
ФИГ. 2С



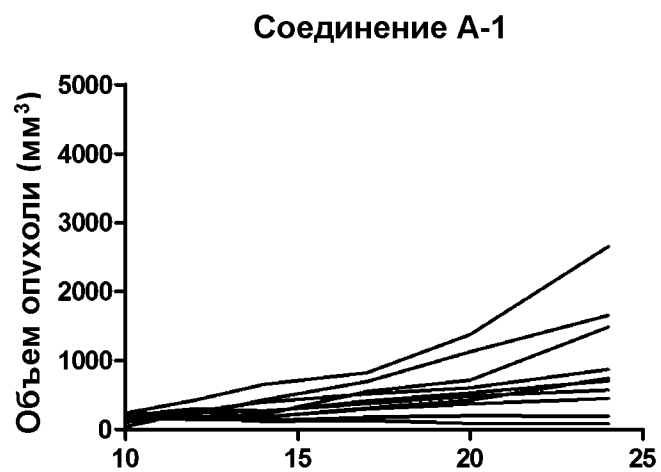
ФИГ. 3



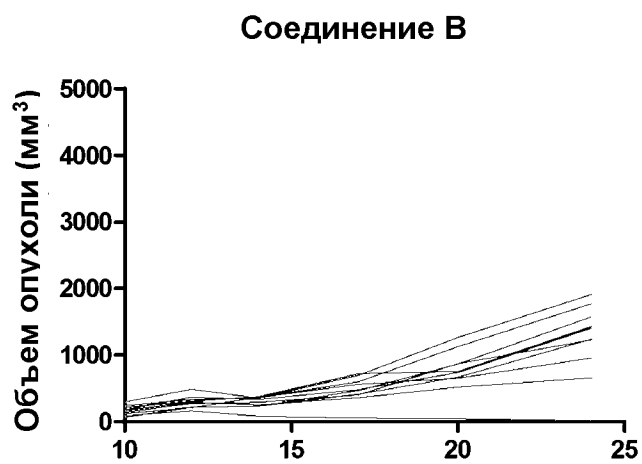
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



ФИГ. 5

