

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391069 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.19(22) Дата подачи заявки  
2021.10.06

(51) Int. Cl. C07D 209/42 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

(54) ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ  
ДИАЦИЛГЛИЦЕРИД О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2

(31) 63/089,063

(32) 2020.10.08

(33) US

(86) PCT/US2021/053681

(87) WO 2022/076496 2022.04.14

(71) Заявитель:  
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

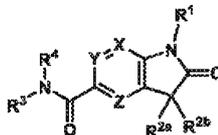
(72) Изобретатель:

Лим Йеон-Хеэ, Бао Цзяньмин, Роан  
Джеймс П. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и пролекарства, которые являются ингибиторами DGAT2. Также предложены способы получения соединений формулы (I), фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и способы применения этих соединений для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и родственных заболеваний и состояний, включающие введение соединения формулы (I) нуждающемуся в этом пациенту.

A1

202391069

202391069

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577796EA/019

### ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИАЦИЛГЛИЦЕРИД О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение направлено на новые фармацевтические соединения, которые ингибируют диацилглицерид О-ацилтрансферазу 2 («DGAT2»), и могут быть полезны для профилактики, лечения или действия в качестве реверсивного агента стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, почечно-сердечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и родственных заболеваний и состояний, а также способы получения таких соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения и фармацевтический носитель.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Триацилглицерины («TG») выполняют несколько функций в живых организмах. Одной из таких функций TG является хранение энергии. TG также играют роль в синтезе мембранных липидов. Синтез TG в клетках может защитить их от потенциально токсического действия избытка жирных кислот («FA»). В энтероцитах и гепатоцитах, TG синтезируются для сборки и секреции липопротеинов, транспортирующих FA между тканями. TG играют роль в водном барьере на поверхности кожи, и TG в жировой ткани обеспечивают изоляцию для организмов.

Глицеролфосфатный и моноацилглицериновый пути являются основными путями биосинтеза TG. Однако последняя стадия синтеза TG включает реакцию жирного ацил-CoA и диацилглицерина («DAG») с образованием TG. Реакция катализируется ферментами ацил-CoA:диацилглицеринацилтрансферазой («DGAT»). Были идентифицированы два фермента DGAT, DGAT1 и DGAT2. Хотя DGAT1 и DGAT2 катализируют одну и ту же реакцию, они значительно различаются на уровне последовательностей ДНК и белков. DGAT2 может использовать эндогенную жирную кислоту для синтеза TG в анализах *in vitro*, тогда как DGAT1, по-видимому, больше зависит от экзогенной жирной кислоты (Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283). Инактивация DGAT2 нарушает рост цитозольных липидных капель, тогда как инактивация DGAT1 оказывает противоположный эффект. (Li et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015, 35, 1080).

DGAT2 представляет собой интегральный мембранный белок эндоплазматического ретикулума и сильно экспрессируется в жировой ткани и печени. DGAT2, по-видимому, является доминантным ферментом DGAT, контролирующим гомеостаз TG *in vivo*. Мыши с дефицитом DGAT2 выживают всего несколько часов после рождения. С другой стороны, мыши с дефицитом DGAT1 жизнеспособны (Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283).

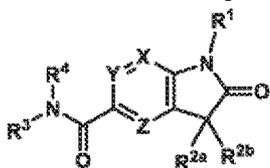
Несмотря на этот перинатальный летальный фенотип, метаболическая роль DGAT2 в основном была понята благодаря усилиям по использованию антисмысловых олигонуклеотидов (ASO) у грызунов. В этих условиях, нокдаун DGAT2 у мышей ob/ob с ASO, специфичным для гена DGAT2, приводил к дозозависимому снижению липопротеинов очень низкой плотности («VLDL») и снижению уровня TG в плазме, общего холестерина и ApoB (Liu, et al., Biochim. Biophys Acta 2008, 1781, 97). В том же исследовании, лечение мышей ob/ob антисмысловым олигонуклеотидом DGAT2 показало снижение прибавки в весе, массы жировой ткани и содержания TG в печени. Id. В другом исследовании, антисмысловое лечение мышей ob/ob улучшало стеатоз печени и гиперлипидемию (Yu, et al., Hepatology, 2005, 42, 362). Другое исследование показало, что индуцированный диетой стеатоз печени и резистентность к инсулину улучшались путем нокдауна DGAT2 у крыс. Эти эффекты, по-видимому, уникальны для ингибирования DGAT2, поскольку ASO против DGAT1 не приводит к подобным полезным эффектам. Хотя молекулярный механизм, лежащий в основе этих наблюдений остается неопределенным, совокупные данные предполагают, что подавление DGAT2 связано со сниженной экспрессией липогенных генов (SREBP1c, ACC1, SCD1 и mtGPAT) и повышенной экспрессией окислительных/термогенных генов (CPT1, UCP2) (Choi et al., J. Bio. Chem., 2007, 282, 22678).

В свете вышеизложенного, ингибиторы DGAT2 полезны для лечения заболеваний, связанных со спектром метаболического синдрома, таких как стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, снижение когнитивных функций, деменция, почечно-сердечные заболевания, такие как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и родственные заболевания и состояния.

Соединения-ингибиторы DGAT2 описаны в WO2021064590, WO2016036633, WO2016036636, WO2016036638, WO2018093696, WO2018093698, WO2013150416, US20150259323, WO2015077299, WO2017011276, WO2018033832, US201801628, WO2003053363.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, представленным формулой I:



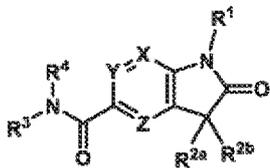
I

а также их фармацевтически приемлемым солям, сложным эфирам и пролекарствам, которые являются ингибиторами DGAT2. Также предложены способы получения соединений формулы I, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, и способы применения этих соединений для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа,

ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, слабоумия, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, и родственные заболевания и состояния, включающие введение соединения формулы I нуждающемуся в этом пациенту.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее описание относится к соединениям, имеющим структурную формулу I:



I

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X, Y и Z независимо выбраны из N или C(R<sup>5</sup>);

R<sup>1</sup> представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R<sup>6</sup>, или

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sup>6</sup>, или

(3) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен 1, 2, или 3 R<sup>6</sup>;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо выбраны из

(1) водорода,

(2) галогена,

(3) гидроксигруппы,

(3) (C<sub>1-6</sub>)алкила,

(4) (C<sub>1-6</sub>)галогеналкила,

(6) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> соединенных с образованием спиро(C<sub>3-8</sub>)циклоалкила, не замещенного или необязательно монозамещенного или дизамещенного C<sub>1-3</sub>-алкилом, галогеном, OH, или

(7) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> соединенных с образованием спиро 4-8-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, или 3 R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой

(1) 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-арил,

(5) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 3-6-членное

кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

- (6)  $-(C_{1-6})$ алкил,
- (7)  $-(C_{3-6})$ циклоалкил,
- (8)  $-(C_{1-6})$ гидроксиалкил,
- (9)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ , или
- (10)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкил,

где каждый циклоалкил, или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил, арил или гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ ;

$R^4$  представляет собой

- (1) водород, или
- (2)  $(C_{1-3})$ алкил,

или  $R^3$  и  $R^4$  объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моно- или бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклическое кольцо не замещено или замещено 1, 2 или 3  $R^{11}$ ,

если присутствует, каждый  $R^5$  выбран из

- (1) водорода,
- (2)  $(C_{1-3})$ алкила,
- (3)  $(C_{1-3})$ галогеналкила,
- (4) циано,
- (5) галоген,

если присутствует, каждый  $R^6$  независимо выбран из

- (1) циано,
- (2) галогена,
- (3)  $-OC_{1-6}$ алкила,
- (4)  $(C_{3-6})$ циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или OH,
- (5)  $-(C=O)NH_2$ ,
- (6)  $(C_{3-6})$  циклоалкилокси, где циклоалкил необязательно замещен галогеном или

OH,

- (7) гидрокси,
- (8)  $-N(R^{11})_2$ ,
- (9)  $-NH(C=O)$   $(C_{1-6})$ алкила,
- (10)  $(C_{2-6})$ циклического амина, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями,

галогеновыми заместителями,

- (11)  $(C_{1-6})$ галогеналкила-,
- (12)  $-O(C_{1-6})$ галогеналкила, необязательно замещенного OH,
- (13)  $-O(C_{0-3})$ алкил- $(C_{3-6})$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями,

галогеновыми заместителями,

- (14)  $-SO_2(C_{1-6})$ алкила,
- (15)  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкила,

(16) -SC<sub>1-6</sub>алкила,

(17) -SC<sub>1-6</sub>галогеналкила, или

(18) (C<sub>1-6</sub>)алкила,

если присутствует, каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из

(1) (C<sub>1-3</sub>)алкила,

(2) галогена,

(3) (C<sub>1-3</sub>)алкокси-,

(4) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, или

(5) гидрокси,

если присутствуют, R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбраны из

(1) водорода,

(2) (C<sub>1-3</sub>)алкила, или

(3) (C<sub>3-7</sub>)циклоалкила;

если присутствует, каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из

(1) (C<sub>1-3</sub>)алкила,

(2) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-,

(3) оксо,

(4) (C<sub>3-6</sub>)циклоалкила,

(5) N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,

(6) гидрокси,

(7) (C<sub>1-3</sub>)алкоксила-,

(8) циано,

(9) галогена,

(10) -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)алкила,

(11) -(C<sub>1-6</sub>)алкил SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)алкила,

(12) -C(O) (C<sub>1-3</sub>)алкила, или

(13) O(C<sub>1-3</sub>)алкила,

если присутствует, R<sup>10</sup> независимо выбран из

(1) водорода,

(2) (C<sub>1-3</sub>)алкила,

(3) (C<sub>1-3</sub>)алкокси-,

(4) гидрокси,

(5) галогена,

(6) (C<sub>1-3</sub>)алкил-S-,

(7) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, или

(8) N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>11</sup>, если присутствует, независимо представляет собой

(1) водород, или

(2) (C<sub>1-3</sub>)алкил.

**Вариант осуществления 1a** по настоящему описанию представляет собой

соединения Формулы I или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет собой

а) фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или OH,  $OC_{1-3}$ алкила,  $-OC_{1-3}$ галогеналкила, необязательно замещенного OH,  $-OC_{3-6}$ циклоалкила,  $-SC_{1-3}$ алкила,  $-SC_{1-3}$ галогеналкила,  $S(O)_2C_{1-3}$ алкила,  $-(NH(C=O)C_{1-3})$ алкила,  $C(O)NH_2$ ,  $S(O)_2NHC_{1-3}$ алкила,  $N(R^{11})_2$  или азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями.

б) 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-OC_{1-3}$ алкила,  $-OC_{1-3}$ галогеналкила,  $OC_{0-3}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогеновыми заместителями, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами, CN,  $-SC_{1-3}$ алкила или  $-SC_{1-3}$ галогеналкила;

с) 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена,  $(C_{1-3})$ алкила,  $(C_{3-6})$ циклоалкила,  $(C_{1-3})$ галогеналкила-, OH или  $OC_{1-3}$ алкила,  $OC_{0-3}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами,  $O(C_{1-3})$ галогеналкила-,  $O(C_{1-3})$ галогеналкил-OH, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами; или

д) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен галогеном,  $(C_{1-3})$ алкилом,  $(C_{3-6})$ циклоалкилом,  $(C_{1-3})$ галогеналкилом-, OH или  $OC_{1-3}$ алкилом.

**Вариант осуществления 1b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет собой

а) фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или OH,  $OC_{1-3}$ алкила,  $-OC_{1-3}$ галогеналкила, необязательно замещенного OH,  $-OC_{3-6}$ циклоалкила,  $-SC_{1-3}$ алкила,  $-SC_{1-3}$ галогеналкила,  $S(O)_2C_{1-3}$ алкила,  $-(NH(C=O)C_{1-3})$ алкила.

б) 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-OC_{1-3}$ алкила,  $-OC_{1-3}$ галогеналкила,  $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, CN,  $-SC_{1-3}$ алкила или  $-SC_{1-3}$ галогеналкила;

с) 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена,  $(C_{1-3})$ алкила,  $(C_{3-6})$ циклоалкила,  $(C_{1-3})$ галогеналкила-, OH или  $OC_{1-3}$ алкила; или

д) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома,

независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен галогеном, (C<sub>1-3</sub>)алкилом, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкилом, (C<sub>1-3</sub>)галогеналкилом-, ОН или ОС<sub>1-3</sub>алкилом.

**Вариант осуществления 2** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Варианта осуществления 1, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> не является алкилом.

**Вариант осуществления 3a** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-2, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой

а) фенил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или ОН, -ОС<sub>1-3</sub>алкила, -ОС<sub>1-3</sub>галогеналкила, необязательно замещенного ОН, -ОС<sub>3-6</sub>циклоалкила, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, или -NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, C(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC<sub>1-3</sub>алкила, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями;

б) 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, замещенные одним - двумя заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -ОС<sub>1-3</sub>алкила, -ОС<sub>1-3</sub>галогеналкила, ОС<sub>0-3</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами, CN, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила;

с) 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, (C<sub>1-3</sub>)алкила, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, ОН, ОС<sub>1-3</sub>алкила, ОС<sub>0-3</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами, O(C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, O(C<sub>1-3</sub>)галогеналкил-ОН, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами; или

д) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий по меньшей мере один азот и необязательно содержащий один кислород.

**Вариант осуществления 3b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-2, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой

а) фенил замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или ОН, -ОС<sub>1-3</sub>алкила, -ОС<sub>1-3</sub>галогеналкила, необязательно замещенного ОН, -ОС<sub>3-6</sub>циклоалкила, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкила, или -NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, и где циклоалкил представляет собой необязательно замещенный галоген или ОН;

б) 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, замещенные одним - двумя заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-</sub>

галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -OC<sub>1-3</sub>алкила, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкила, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, CN, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила;

с) 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из N, O и S необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, (C<sub>1-3</sub>)алкила, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, OH или OC<sub>1-3</sub>алкила, или

д) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий по меньшей мере один азот и необязательно содержащий один кислород.

**Вариант осуществления 4** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-3, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой

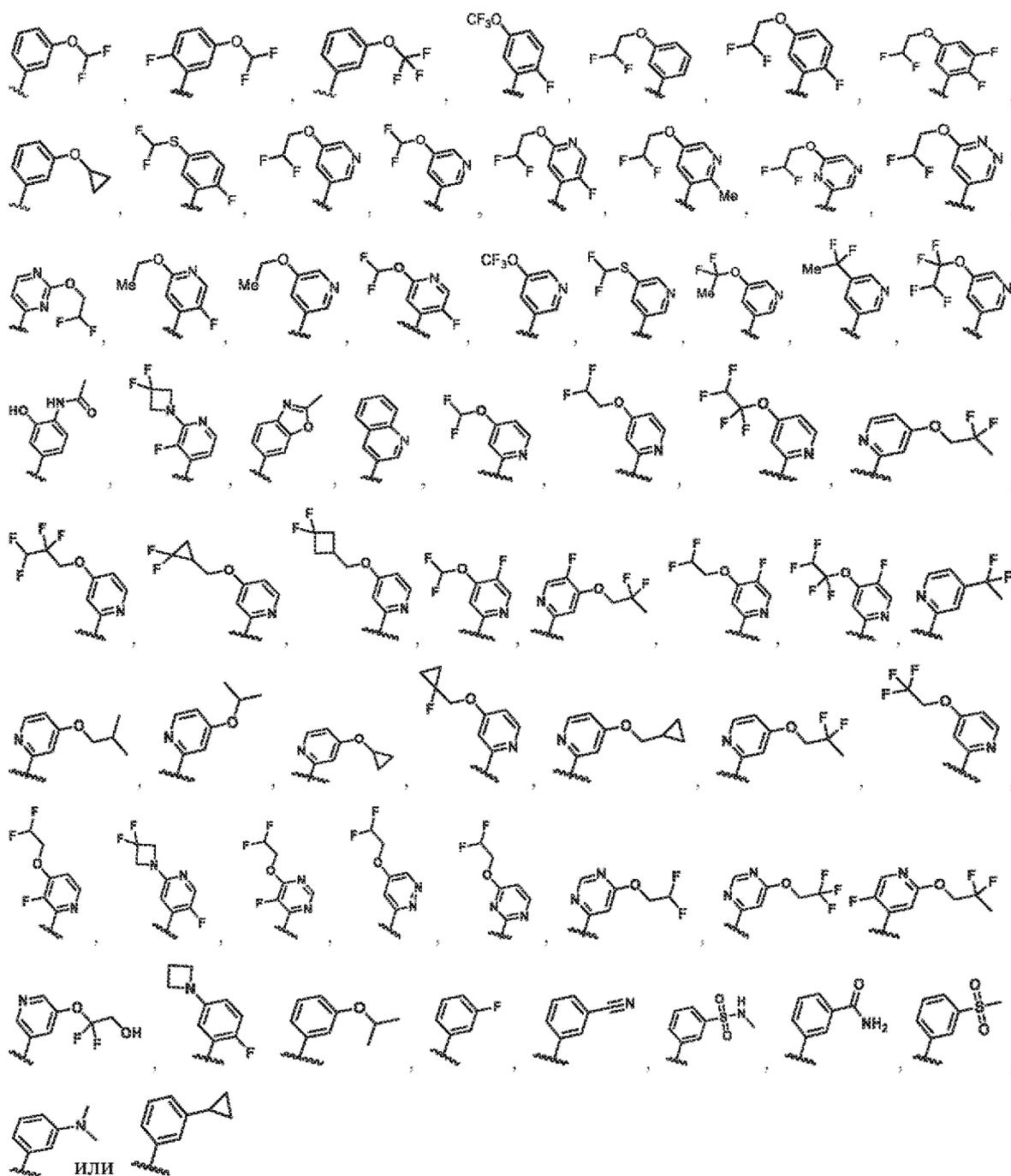
а) фенил замещенный заместителем, выбранным из: галогена, гидрокси, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -OC<sub>1-3</sub>алкила, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкила, -O-циклопропила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкила, -NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, CN, азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя фторными заместителями, C(O)NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и где фенил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора;

б) 6-членный гетероарил, содержащий одним или два атома азота, замещенных одним или двумя заместителями, выбранными из: C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, -OC<sub>1-3</sub>алкила, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкила, необязательно замещенного гидрокси, -O-циклопропила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси, -O-C<sub>1-3</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -SC<sub>1-3</sub>алкила, -SC<sub>1-3</sub>галогеналкила, азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя фторными заместителями, галогена, -OC<sub>1-3</sub>алкил-OH, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкил-OH, и где 6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора или CH<sub>3</sub>;

с) 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, (C<sub>1-3</sub>)алкила, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1-6</sub>)галогеналкила-, -OH, OC<sub>1-6</sub>алкила, OC<sub>0-3</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами, O(C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, O(C<sub>1-3</sub>)галогеналкил-OH, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 фторными заместителями; или

д) 9 или 10-членный конденсированный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, необязательно замещенного метилом.

**Вариант осуществления 5** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой



**Вариант осуществления 6а** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный заместителем, выбранным из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{OCF}_3$ , O-циклопропила, циклопропила,  $-\text{SCHF}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , азетидинила или 3,3-дифторазетидинила, где фенил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора.

**Вариант осуществления 6б** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет

собой фенил, замещенный заместителем, выбранным из -ОН, -СН<sub>3</sub>, -СF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСF<sub>3</sub>, О-циклопропила, -СНF<sub>2</sub>, -NH(C=O)СН<sub>3</sub> или 3,3-дифторазетидинила, где фенил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора.

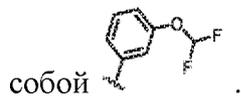
**Вариант осуществления 7а** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из F, ОН, -СН<sub>3</sub>, -СF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ОСНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СF<sub>3</sub>, -ОСF<sub>3</sub>, циклопропила, О-циклопропила, О-СН<sub>2</sub>-циклопропила, необязательно замещенного 1 или 2 F, О-СН<sub>2</sub>-циклобутила, необязательно замещенного 2 F, ОСН<sub>2</sub>СF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, ОСН<sub>2</sub>СF<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, ОСF<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОН, или -СНF<sub>2</sub>.

**Вариант осуществления 7b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из F, ОН, -СН<sub>3</sub>, -СF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -ОСF<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСН<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, -ОСF<sub>3</sub>, циклопропила или -СНF<sub>2</sub>.

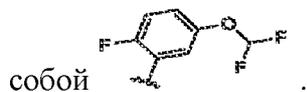
**Вариант осуществления 8** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой пиримидинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из F, ОСН<sub>2</sub>СНF<sub>2</sub>, ОСН<sub>2</sub>СF<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 9** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-4 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет собой 9 или 10-членный конденсированный гетероарил, содержащий один атом N.

**Вариант осуществления 10** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-6, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



**Вариант осуществления 11** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-6 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет

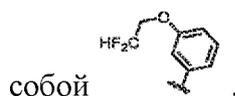


**Вариант осуществления 12** по настоящему описанию представляет собой

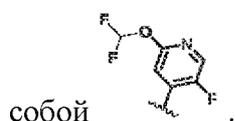
соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



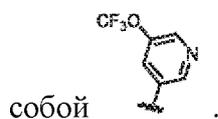
**Вариант осуществления 13** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-6, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



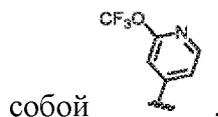
**Вариант осуществления 14** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



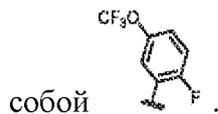
**Вариант осуществления 15** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



**Вариант осуществления 16** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



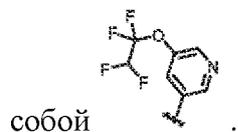
**Вариант осуществления 17** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-6, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



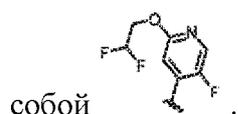
**Вариант осуществления 18** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-6, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>1</sup> представляет



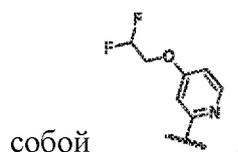
**Вариант осуществления 19** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет



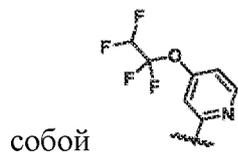
**Вариант осуществления 20** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет



**Вариант осуществления 21** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет



**Вариант осуществления 22** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-5, или 7, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^1$  представляет



**Вариант осуществления 23** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Варианты осуществления 1-22, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  выбраны из одного из следующих:

- (1)  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,
- (2)  $R^{2a}$  представляет собой водород и  $R^{2b}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил и  $R^{2b}$  представляет собой водород,
- (3)  $R^{2a}$  представляет собой галоген и  $R^{2b}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил и  $R^{2b}$  представляет собой галоген,
- (4)  $R^{2a}$  представляет собой гидроксильную группу и  $R^{2b}$  и  $(C_{1-6})$ алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ алкил и  $R^{2b}$  представляет собой гидроксильную группу,
- (5)  $R^{2a}$  представляет собой гидроксильную группу и  $R^{2b}$  и  $(C_{1-6})$ галогеналкил, или  $R^{2a}$  представляет собой  $(C_{1-6})$ галогеналкил и  $R^{2b}$  представляет собой гидроксильную группу,

(6)  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  каждый независимо выбран из  $(C_{1-6})$ алкила,

(7)  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  соединены с образованием спиро 4-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероцикл не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^7$ , или

(8)  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  соединены с образованием спиро $(C_{3-8})$ циклоалкила, незамещенного или необязательно монозамещенного или дизамещенного  $C_{1-6}$ алкилом, галогеном или OH.

**Вариант осуществления 24** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-23, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо выбраны из H и  $C_{1-3}$ алкила, или вместе образуют спиро  $C_{1-6}$ циклоалкил.

**Вариант осуществления 25a** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-23, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо выбраны из водорода,  $CH_3$ , OH,  $CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  или  $CH_2CH_3$ .

**Вариант осуществления 25b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-23, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо выбраны из водорода,  $CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  или  $CH_2CH_3$ .

**Вариант осуществления 26** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-23, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  соединены на углероде, к которому они оба присоединены, с образованием циклобутила, циклопропила или циклопентила.

**Вариант осуществления 27a** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-22, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

(1) 4-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4)  $-(C_{1-6})$ алкил-арил,

(5)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6)  $-(C_{1-6})$ алкил,

(7)  $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(8)  $(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(9)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ , или

(10)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2$ -( $C_{1-3}$ )алкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил, или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил, арил или гетероарил не замещен или замещен 1, 2, или 3  $R^{10}$ .

**Вариант осуществления 27b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

(1) 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4)  $-(C_{1-6})$ алкил-арил,

(5)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6)  $-(C_{1-6})$ алкил,

(7)  $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(8)  $(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(9)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2$ - $NR^{8a}R^{8b}$ , или

(10)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2$ -( $C_{1-3}$ )алкил,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил, или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил, арил или гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ .

**Вариант осуществления 28** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

(1) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2, или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2)  $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(3)  $-(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(4)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2$ - $NR^{8a}R^{8b}$ , или

(5)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2$ -( $C_{1-3}$ )алкил,

где каждый циклоалкил, или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ .

**Вариант осуществления 29** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет

собой

(1) 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) -(C<sub>3-6</sub>)циклоалкил,

(3) -(C<sub>1-6</sub>)гидроксиалкил,

(4) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>,

(5) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>)алкил,

(6) (C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1 O гетероатом,

(7) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или

(8) (C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 N гетероатома,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил, или гетероцикл не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sup>9</sup>, и где каждый алкил не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sup>10</sup>.

**Вариант осуществления 30** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>3</sup> представляет собой

(1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-3</sub>галогеналкилом, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкилом, OC<sub>1-3</sub>алкилом или C<sub>1-6</sub>алкоксилем,

(2) 4, 5 или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 атом серы или 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкил(OH), OH, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом или оксогруппой,

(3) C<sub>1-6</sub>алкил, где алкил необязательно монозамещен, дизамещен или тризамещен галогеном, OH, CF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH-циклогексильной группой или C<sub>1-3</sub>алкилом,

(4) 6-членный гетероцикл, содержащий 1 атом азота, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C(O)C<sub>1-3</sub>алкилом, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>алкилом,

(5) (C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1 O гетероатом, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный OH,

(6) 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом S и 2 гетероатома N, необязательно монозамещенные, дизамещенные или тризамещенные C<sub>1-6</sub>алкилом, или

(7) (C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома N, необязательно монозамещенные, дизамещенные или тризамещенные C<sub>1-6</sub>алкилом.

**Вариант осуществления 31** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26 или

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

- (1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный F, OH,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,
- (2) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо,  $CHF_2$ ,  $CH_2CH_3$ , или  $CH_3$ ,
- (3) 5 или 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный  $CH_3$ , OH, или  $CH_2OH$ ,
- (4)  $C_{1-6}$ -алкил, где алкил необязательно монозамещен, дизамещен или тризамещен галогеном, OH,  $CF_3$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)_2NH$ -циклогексилом или  $CH_3$ ,
- (5) 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота, необязательно N-замещенный, дизамещенный или тризамещенный  $CH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $CH_2CHF_2$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,
- (6)  $(C_{1-6})$ -алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 гетероатом O, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный OH,
- (7) 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом S и 2 гетероатома N, необязательно монозамещенные, дизамещенные или тризамещенные  $CH_2CH_3$ , или
- (8)  $CH_3$ -гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома N, необязательно монозамещенные, дизамещенные или тризамещенные  $CH_3$ .

**Вариант осуществления 32** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

- (1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой,  $C_{1-6}$ -алкилом,  $C_{1-6}$ -галогеналкилом или  $C_{1-6}$ -алкоксилом,
- (2) 4, 5, или 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом серы или 1 атом кислорода, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный  $C_{1-6}$ -алкилом,  $C_{1-3}$ -алкил (OH), OH или оксо,
- (3)  $C_{1-6}$ -алкил(OH), где алкил необязательно монозамещен, дизамещен или тризамещен галогеном,  $CF_3$  или  $C_{1-3}$ -алкилом.

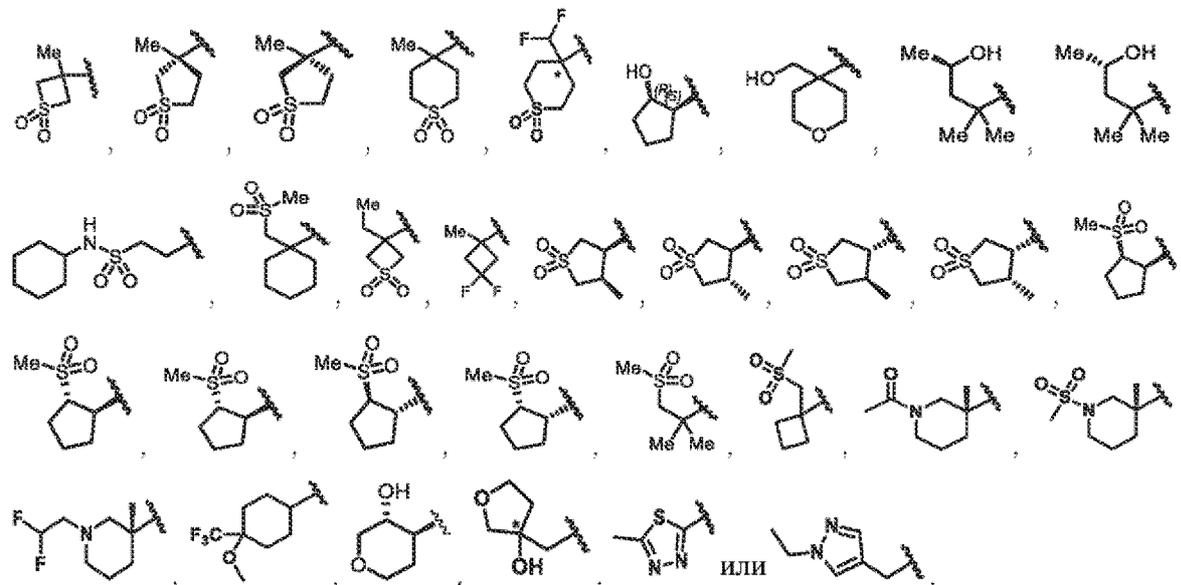
**Вариант осуществления 33** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет собой

- (1) 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный F, OH,  $S(O)_2CH_3$ ,  $CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,
- (2) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом серы, необязательно монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный оксо или  $CH_3$ ;
- (3) 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом кислорода, необязательно

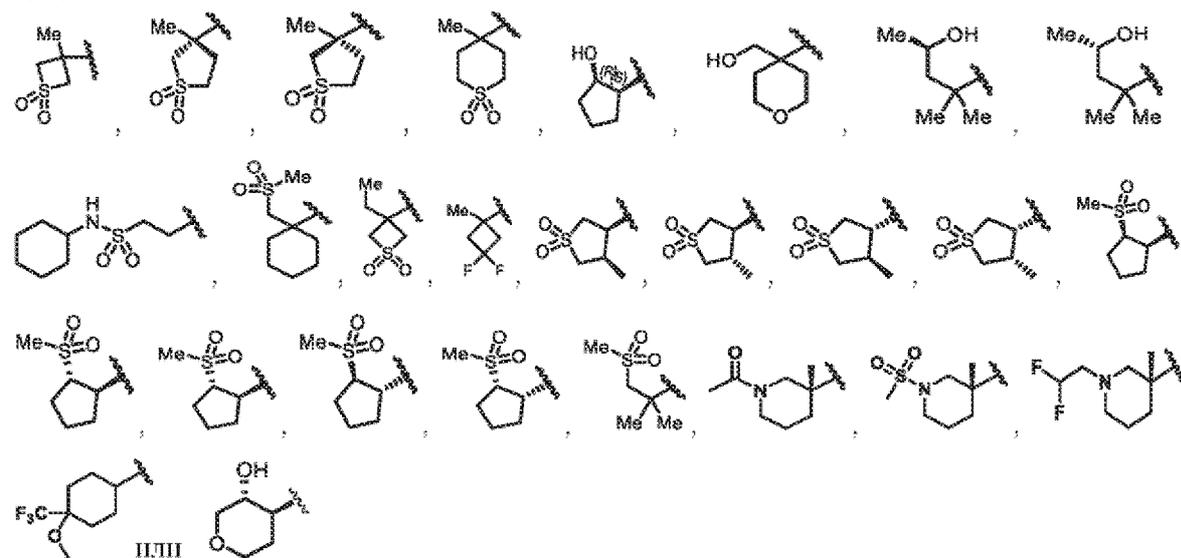
монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный  $\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; или

(4)  $\text{C}_{1-6}$ -алкил, где алкил необязательно монозамещен, дизамещен или тризамещен галогеном,  $\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$  или  $\text{CH}_3$ .

**Вариант осуществления 34** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $\text{R}^3$  представляет собой



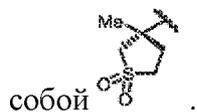
**Вариант осуществления 35** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $\text{R}^3$  представляет собой



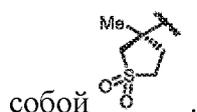
**Вариант осуществления 36** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $\text{R}^3$  представляет



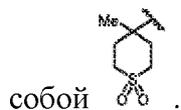
**Вариант осуществления 37** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет



**Вариант осуществления 38** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет



**Вариант осуществления 39** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или любого из Вариантов осуществления 1-26, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^3$  представляет



**Вариант осуществления 40** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-39, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^4$  представляет собой H.

**Вариант осуществления 41** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-40, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^5$  представляет собой H, галоген или CN.

**Вариант осуществления 42** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I, или Вариантов осуществления 1-41, или их класс, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^5$  представляет собой H, F, Cl или CN.

**Вариант осуществления 43** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-42 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой циано, галоген,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $(C_{3-6})$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или OH,  $-(C=O)NH_2$ ,  $(C_{3-6})$  циклоалкилокси, где циклоалкил представляет собой необязательно замещенный галоген или OH, гидрокси,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-NH(C=O)$   $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-6})$ циклический амин, необязательно замещенный одним или двумя галогеновыми

заместителями,  $(C_{1-6})$ галогеналкил-,  $-O(C_{1-6})$ галогеналкил, необязательно замещенный  $OH$ ,  $-O(C_{0-3})$ алкил- $(C_{3-6})$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя галогенами,  $-SO_2(C_{1-6})$ алкил,  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкил,  $-SC_{1-6}$ алкил,  $-SC_{1-6}$ галогеналкил или  $(C_{1-6})$ алкил.

**Вариант осуществления 44** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-43 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой циано, галоген,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $(C_{3-6})$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $OH$ ,  $-(C=O)NH_2$ ,  $(C_{3-6})$ циклоалкилокси, где циклоалкил представляет собой необязательно замещенный галоген или  $OH$ , гидроксид,  $-N(R^{11})_2$ ,  $-NH(C=O)$   $(C_{1-6})$ алкил,  $(C_{2-6})$ циклический амин, необязательно замещенный одним или двумя галогеновыми заместителями,  $(C_{1-6})$ галогеналкил-,  $-O(C_{1-6})$ галогеналкил,  $-SO_2(C_{1-6})$ алкил,  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкил,  $-SC_{1-6}$ алкил,  $-SC_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 45** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-43 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой галоген, гидроксид,  $CN$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $OH$ ,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $-OC_{1-6}$ галогеналкил, необязательно замещенный  $OH$ ,  $-O(C_{1-3})$ алкил- $(C_{3-6})$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя галогенами,  $-OC_{3-6}$ циклоалкил,  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкил,  $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SC_{1-6}$ галогеналкил или  $NH(C=O)C_{1-3}$ алкил,  $(C_{2-6})$ циклический амин, необязательно замещенный  $OH$ ,  $N(C_{1-3})$ алкил,  $-O(C_{3-6})$ циклоалкил.

**Вариант осуществления 46** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-43 и 44 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой галоген, гидроксид,  $CN$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $OH$ ,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $-OC_{1-6}$ галогеналкил,  $-OC_{3-6}$ циклоалкил,  $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SC_{1-6}$ галогеналкил или  $NH(C=O)C_{1-3}$ алкил, и где циклоалкил необязательно замещен галогеном,  $CN$  или  $OH$ .

**Вариант осуществления 47** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-43 и 44 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой  $-F$ ,  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $O-C_{1-6}$ циклоалкил,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $-OC_{1-6}$ галогеналкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ галогеналкил или  $-NH(C=O)C_{1-3}$ алкил, где циклоалкил дополнительно необязательно замещен 1-3  $F$ .

**Вариант осуществления 48** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-43 и 45 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^6$  представляет собой  $F$ ,  $CN$ ,  $OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-OCF_2CH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_2CHF_2$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCHF_2CH_3$ ,  $OCH_2CF_2CH_3$ ,  $OCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CF_2CHF_2$ ,  $-$ циклопропил,  $-O-$ циклопропил,  $OCH_2-$ циклопропил, необязательно

замещенный 1 или 2 F, ОСН<sub>2</sub>-циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 F, азетидин, необязательно замещенный 1 или 2 F, -SCHF<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH или -NH(C=O)CH<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 49** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 23-48 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>6</sup> представляет собой F, OH, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -циклопропил, -О-циклопропил, -SCHF<sub>2</sub> или -NH(C=O)CH<sub>3</sub>.

**Вариант осуществления 50** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-49 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>7</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>-галогеналкил или OH.

**Вариант осуществления 51** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-50 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>7</sup> представляет собой F, CF<sub>3</sub> или OH.

**Вариант осуществления 52** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-51 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>8a</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 53** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-52 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>8b</sup> представляет собой H.

**Вариант осуществления 54** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-51 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбраны из водорода и циклогексила.

**Вариант осуществления 55a** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-54 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>9</sup> представляет собой =O, -OH, галоген, ОС<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>алкилОН, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)алкил или -C(C<sub>1-3</sub>)алкилSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)алкил, C(O)C<sub>1-3</sub>алкил.

**Вариант осуществления 55b** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-55 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где R<sup>9</sup> представляет собой =O, -OH, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>алкилОН, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)алкил или -C(C<sub>1-3</sub>)алкилSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)алкил.

**Вариант осуществления 56** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-56 или их класс или

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^9$  представляет собой =O, OH,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $OCH_3$ ,  $SO_2CH_3$  или  $CH_2SO_2CH_3$ .

**Вариант осуществления 57** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-56 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{10}$  представляет собой водород, OH,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкилOH или  $-C_{(1-6)}$ алкил $SO_2(C_{1-6})$ алкил.

**Вариант осуществления 58** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или Вариантов осуществления 1-57 или их класс или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где  $R^{10}$  представляет собой водород, OH,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_2SO_2CH_3$ .

**Вариант осуществления 59** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или любого из Вариантов осуществления 1-58 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где X представляет собой N, Y представляет собой  $C(R^5)$  и Z представляет собой  $C(R^5)$ .

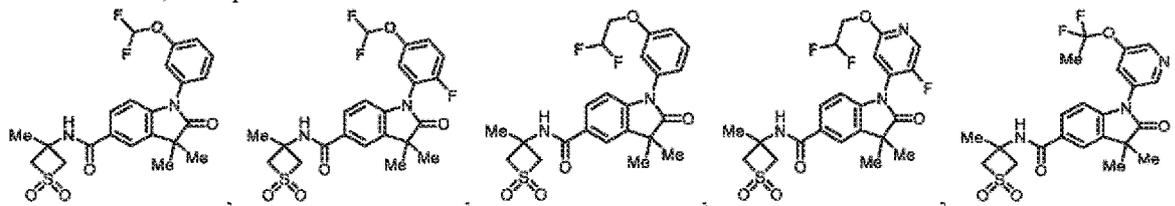
**Вариант осуществления 60** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или любого из Вариантов осуществления 1-58 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где X представляет собой  $C(R^5)$ , Y представляет собой N и Z представляет собой  $C(R^5)$ .

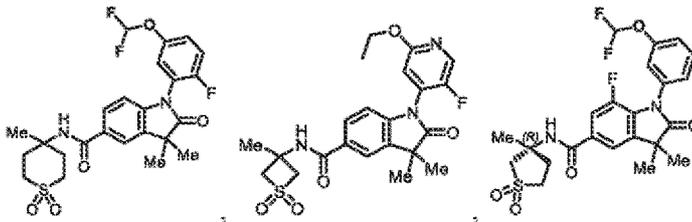
**Вариант осуществления 61** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или любого из Вариантов осуществления 1-58 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где X, Y и Z представляют собой  $C(R^5)$ .

**Вариант осуществления 62** по настоящему описанию представляет собой соединения Формулы I или любого из Вариантов осуществления 1-58 или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, где X представляет собой N, Y представляет собой N и Z представляет собой  $C(R^5)$ .

**Вариант осуществления 63** настоящего изобретения предлагает соединение, описанное в любом из **Примеров 1-159**, как указано ниже или его фармацевтически приемлемую соль.

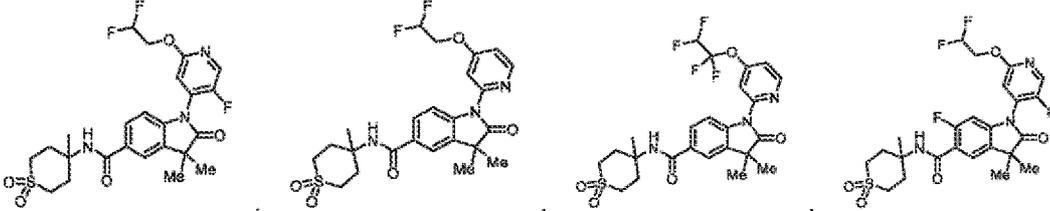
**В Варианте осуществления 64**, настоящее изобретение представляет собой соединение, выбранное из:





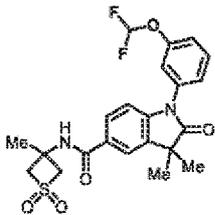
или его фармацевтически приемлемую соль.

В **Варианте осуществления 65**, настоящее изобретение представляет собой соединение, выбранное из:

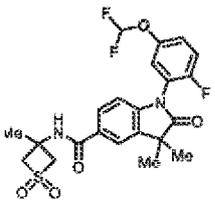


или его фармацевтически приемлемую соль.

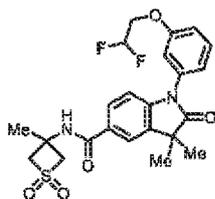
В **Варианте осуществления 66**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



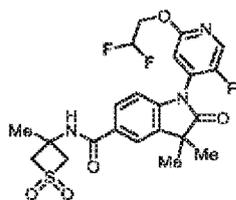
В **Варианте осуществления 67**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



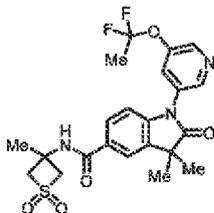
В **Варианте осуществления 68**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



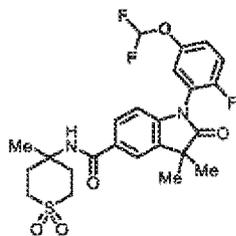
В **Варианте осуществления 69**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



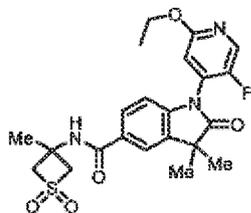
В **Варианте осуществления 70**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



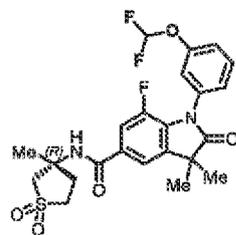
В **Варианте осуществления 71**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



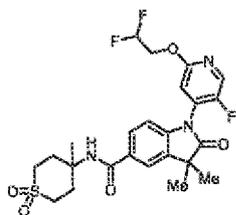
В **Варианте осуществления 72**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



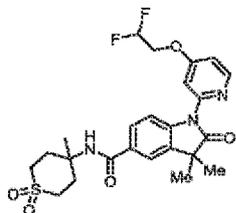
В **Варианте осуществления 73**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



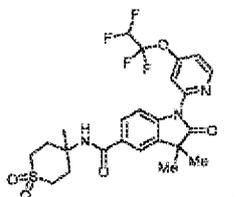
В **Варианте осуществления 74**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



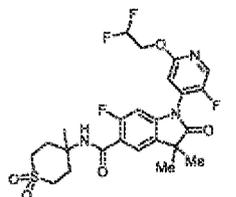
В **Варианте осуществления 75**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



В **Варианте осуществления 76**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой



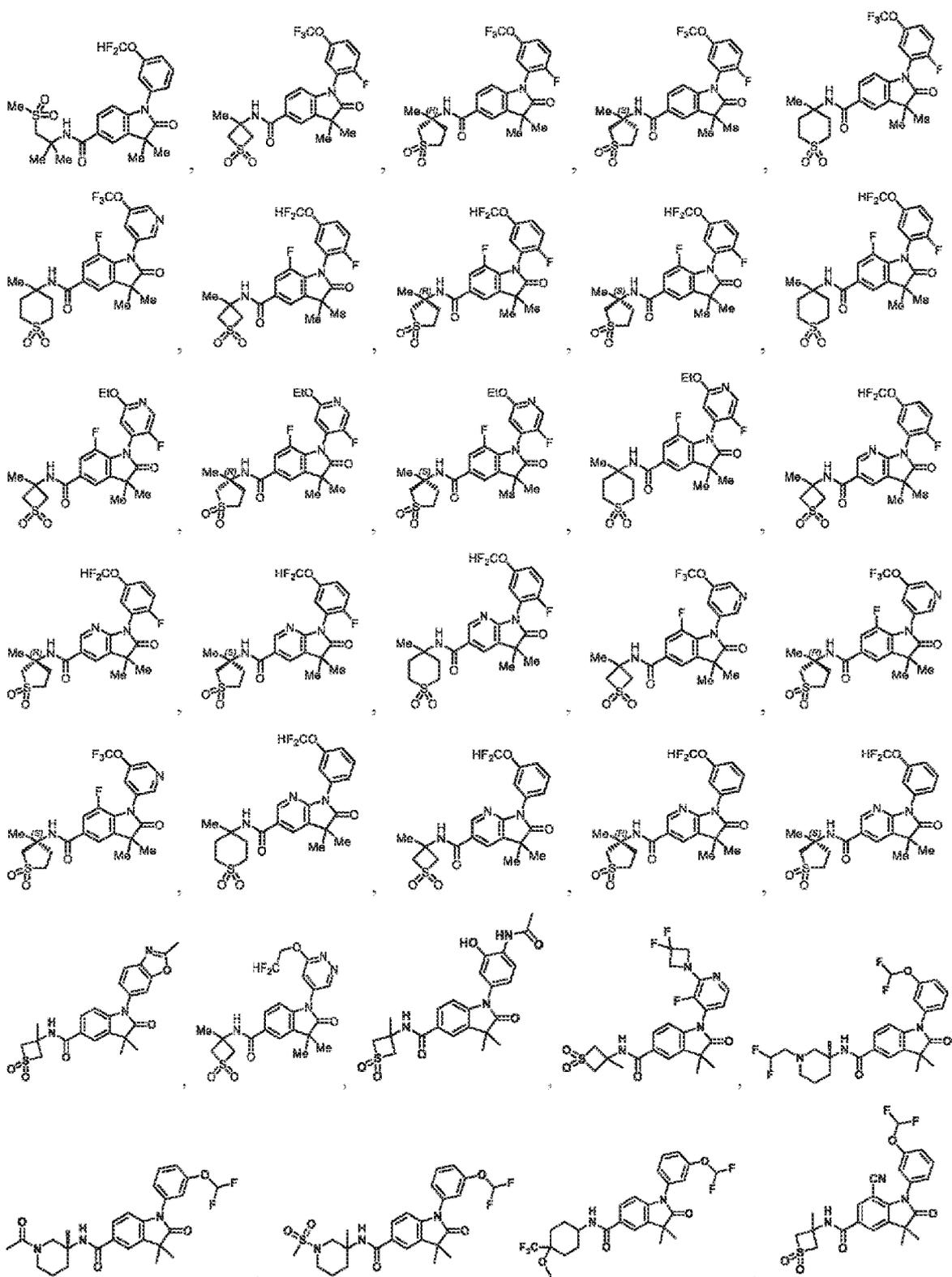
В **Варианте осуществления 77**, настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое представляет собой

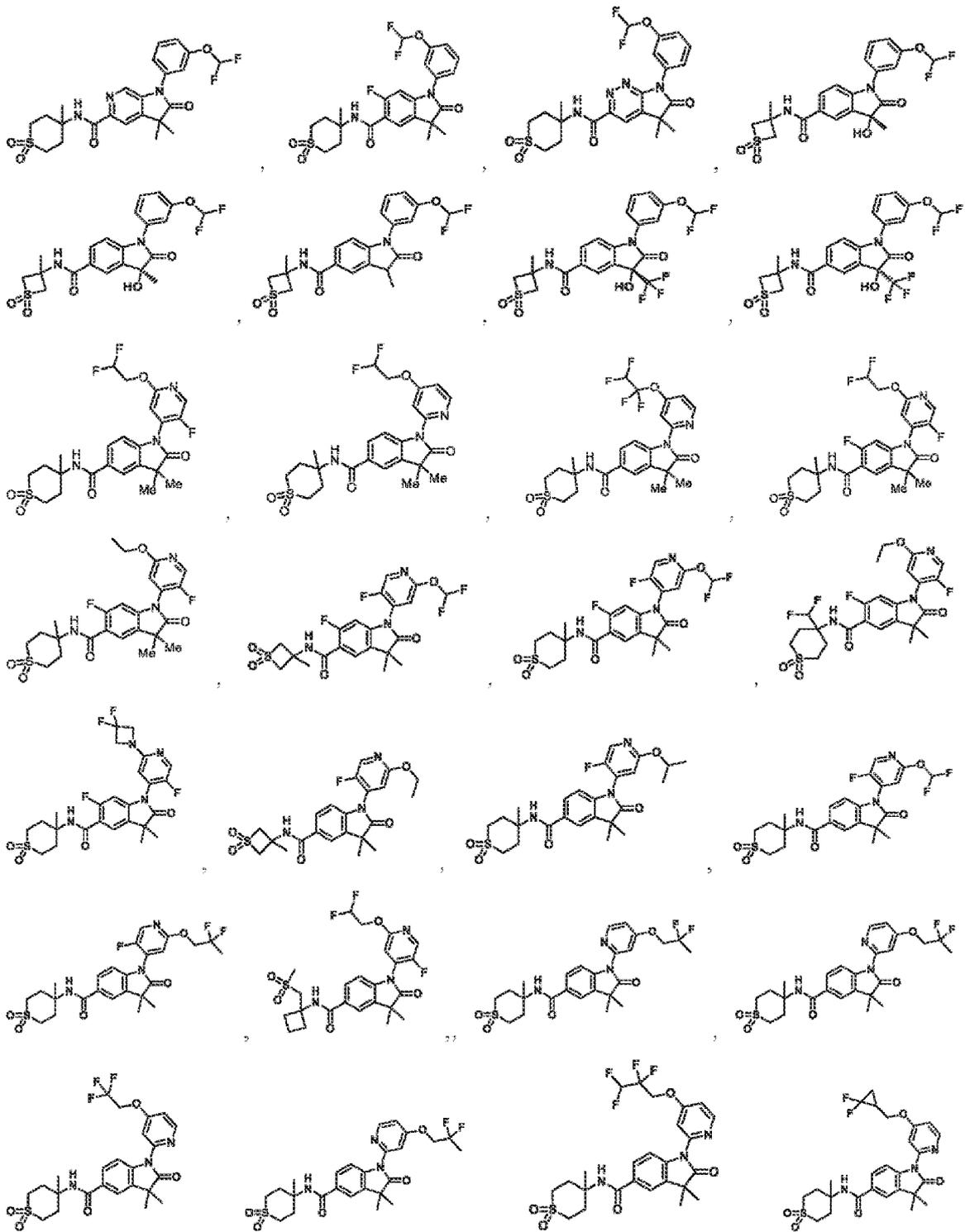


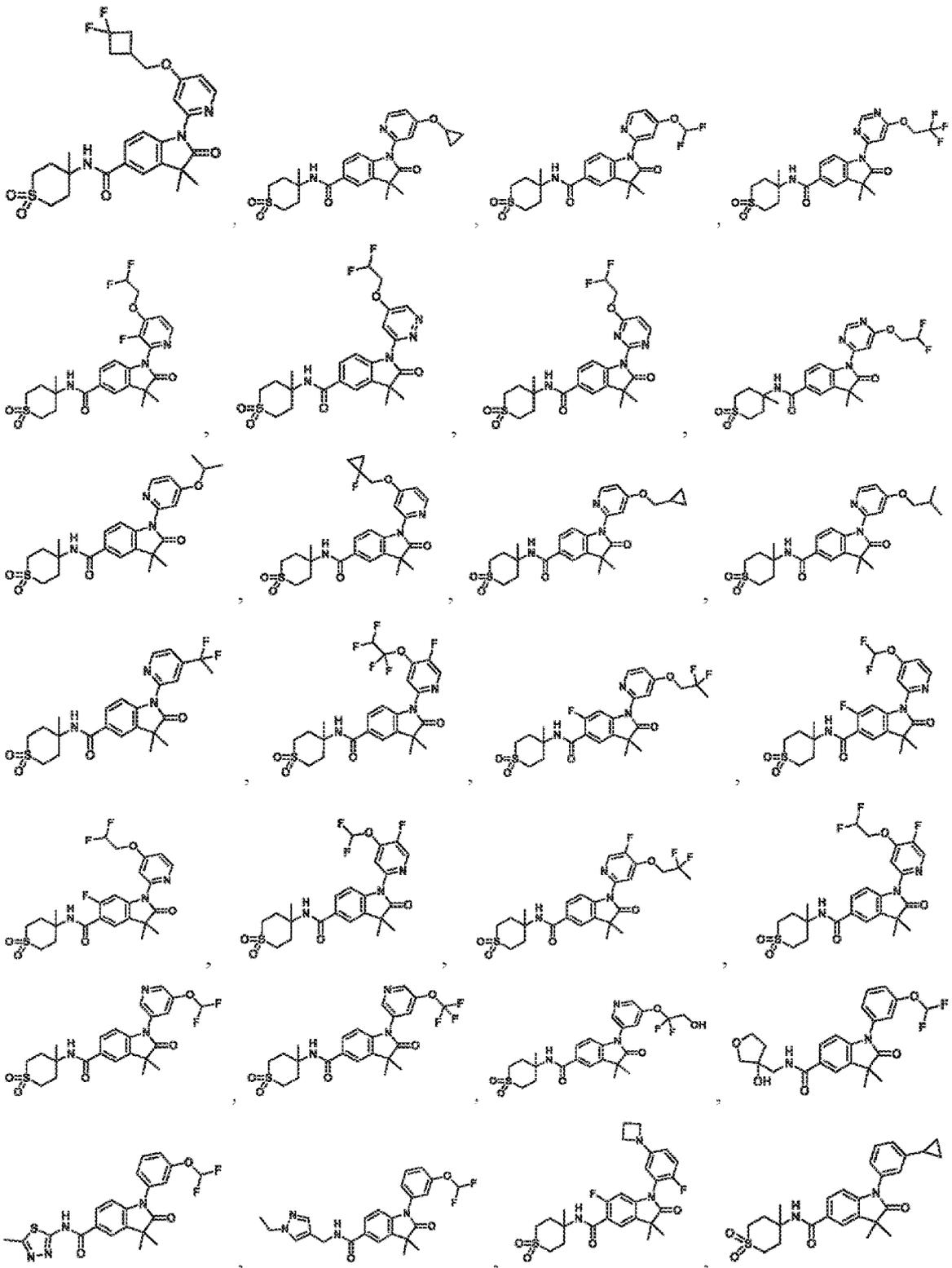
В **Варианте осуществления 78** по изобретению, соединение **Формулы I** или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой:

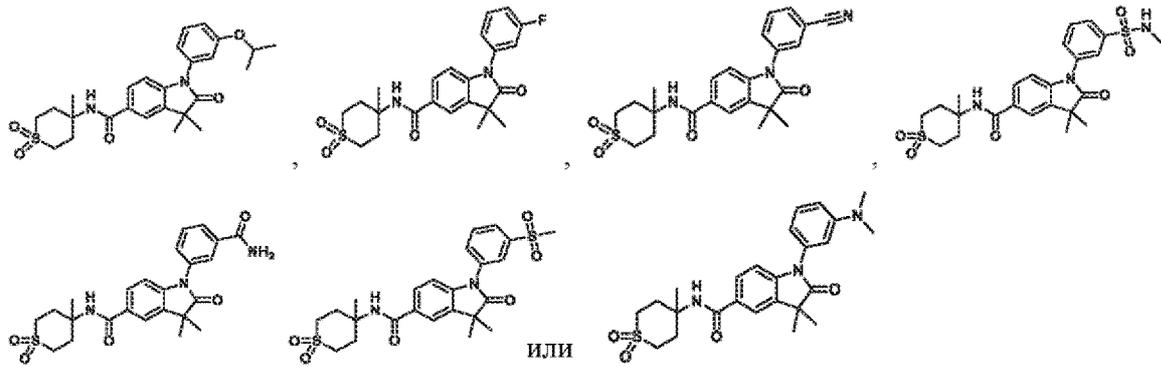












**В Варианте осуществления 79** по изобретению, соединение **Формулы I** или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой:

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтоксифенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[2-(2,2-дифторэтоксипиримидин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-хинолил)индолин-5-карбоксамид,

N-[2-(циклогексилсульфамоил)этил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[1-(метилсульфонилметил)циклогексил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-этил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-(5-этокси-3-пиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(2,2-дифторэтокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметилсульфанил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[2-(2,2-дифторэтокси)-5-фтор-4-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2,3-дифтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметилсульфанил)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(1,1-дифторэтил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(1,1-дифторэтокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-  
тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,  
(R)-1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-  
2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-  
тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,  
1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-  
ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,  
1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-  
ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,  
1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2'-оксо-  
спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-  
спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2'-оксо-  
спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2'-оксо-  
спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-  
спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,4R)-4-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,4R)-4-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,4S)-4-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,4S)-4-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,5R)-5-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,5R)-5-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,5S)-5-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,5S)-5-метил-1,1-  
диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1S,2R)-2-  
(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1R,2R)-2-  
(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1S,2S)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1R,2S)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(1,1-диметил-2-метилсульфонил-этил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,

7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,

1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид.

3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-[6-(2,2-дифторэтокси)пиридазин-4-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-ацетидамо-3-гидроксифенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-N-(1-ацетил-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

7-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

7-(3-(дифторметокси)фенил)-5,5-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-c]пиридазин-3-карбоксамид,

1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-(2,2-дифторргорокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,3,3-tetraфторргорокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-циклопропоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-(дифформетокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(дифформетокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(5-(дифформетокси)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифформетокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(дифформетокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(дифформетокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(1-((метилсульфонил)метил)циклобутил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-(2,2-дифторэтокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,



- 1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-циклопропилфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-изопропоксифенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-фторфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-цианофенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-5-карбоксамид,
- (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-5-карбоксамид,
- (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-карбамоилфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид, или
- 1-(3-(диметиламино)фенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, определенных в нем.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение представляет собой композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую

эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество по меньшей мере одного другого фармацевтически активного ингредиента (такого, как, например, химиотерапевтический агент).

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и эффективное количество по меньшей мере одного другого фармацевтически активного ингредиента (такого, как, например, химиотерапевтический агент), и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает композицию для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек или сердечная недостаточность, содержащую приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает композицию для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек или сердечная недостаточность, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает композицию для лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек или сердечная недостаточность, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек или сердечная недостаточность, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний, таких как хронические заболевания почек или сердечная недостаточность, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Способы по изобретению включают введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение включает способ лечения NASH и/или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение включает способ лечения NASH и/или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение включает способ лечения NASH и/или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

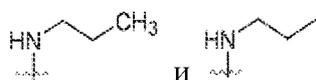
В другом варианте осуществления, настоящее изобретение включает способ лечения NASH и/или фиброза, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения NASH и/или фиброза,

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения NASH и/или фиброза,

«Алкил» означает насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной и прямой цепью, имеющие указанное число атомов углерода, если указано. Если число атомов не указано, 1-6 атомов углерода предназначены для линейных, и 3-7 атомов углерода для разветвленных алкильных групп. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, *втор-* и *трет-*бутил, пентил, гексил, октил, нонил и подобные. Например, термин «C<sub>1-6</sub>алкил» включает все «C<sub>1-4</sub>алкилы», определенные ниже, плюс алкильные группы с линейной или

разветвленной цепью, включая все возможные изомеры, имеющие 5 или 6 атомов углерода. «С<sub>1-6</sub>алкил» означает алкильные группы с линейной или разветвленной цепью, включая все возможные изомеры, имеющие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает каждую из алкильных групп в пределах С<sub>1-6</sub>алкила, включая каждый из изомеров гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутил (бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, вместе «С<sub>4</sub>алкил»; Вu=бутил), н- и изопропил (пропил, изопропил, вместе «С<sub>3</sub>алкил»; Pr=пропил), этил (Et) и метил (Me). Общеупотребительные сокращения для алкильных групп используются во всем описании, например, метил может быть представлен обычными сокращениями, включая «Me» или СH<sub>3</sub>, или символом, который представляет собой удлиненную связь в качестве концевой группы, например « $\overset{\ominus}{\text{C}}\text{---}$ », этил может быть представлен «Et» или СH<sub>2</sub>СH<sub>3</sub>, пропил может быть представлен «Pr» или СH<sub>2</sub>СH<sub>2</sub>СH<sub>3</sub>, бутил может быть представлен «Bu» или СH<sub>2</sub>СH<sub>2</sub>СH<sub>2</sub>СH<sub>3</sub> и т. д. Например, структуры



имеют эквивалентные значения. С<sub>1-6</sub>алкил включает н-, изо-, втор- и трет-бутил, н- и изопропил, этил и метил. Если число не указано, 1-6 атомов углерода предназначены для линейных или разветвленных алкильных групп.

**«Циклический амин»** относится к циклическому кольцу, содержащему один атом азота.

**«Алкокси»** относится к алкильной группе, связанной с кислородом. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси и подобные.

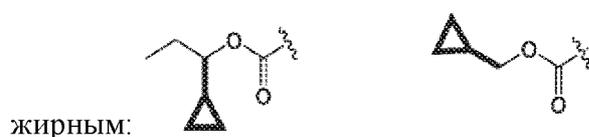
**«Арил»** относится к ароматической моноциклической или мультициклической кольцевой группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода в кольце. В одном варианте осуществления, арильная группа содержит примерно от 6 до 10 атомов углерода в кольце. Моноциклические арильные кольца включают, но не ограничены ими, фенил. Мультициклические кольца включают, но не ограничены ими, нафтильные и бициклические кольца, в которых фенил конденсирован с С<sub>5-7</sub>циклоалкильным или С<sub>5-7</sub>циклоалкенильным кольцом. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как определено в настоящем документе. Связь может быть через любой из атомов углерода любого кольца.

**«Конденсированный арил»** относится к арильному кольцу, слитому с гетероциклилом или циклоалкилом.

**«Галоген»** или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод.

**«Циклоалкил»** относится к не ароматической моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей примерно от 3 до 10 атомов углерода в кольце. Если количество атомов не указано, подразумевается 3-10 атомов углерода. Циклоалкил также может быть конденсирован с образованием 1-3 карбоциклических колец. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил,

циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Термин «С<sub>1-6</sub>циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в кольце. Термин «С<sub>3-6</sub>циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Так, например, «С<sub>3-6</sub>циклоалкил» включает каждый из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. Циклоалкильная группа не замещена или замещена одним или несколькими заместителями в кольцевой системе, которые могут быть одинаковыми или разными и имеют значения, указанные в настоящем документе. Когда циклоалкил представляет собой заместитель в алкильной группе, циклоалкильный заместитель может быть связан с любым доступным атомом углерода в алкильной группе. Ниже приведены иллюстрации -С<sub>3-6</sub>циклоалкильных заместителей в алкильной группе, где заместитель представляет собой циклопропил, выделенный



«Галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где один или несколько атомов водорода алкильной группы замещены галогеном. В одном варианте осуществления, галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl и CCl<sub>3</sub>. Термин «С<sub>1-6</sub>галогеналкил» или «галогенС<sub>1-6</sub>алкил» относится к галогеналкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода.

«Галогеналкокси», «галогеналкил-О» и производные, такие как «галоген(С<sub>1-6</sub>)алкокси», используются взаимозаменяемо и относятся к галоген-замещенным алкильным группам, связанным через атом кислорода. Галогеналкокси включает монозамещенные, а также множественные галоген-замещенные алкоксигруппы. Например, включены трифторметокси, хлорметокси и бромметокси, а также ОСН<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ОСН<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, ОСF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и ОСF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.

«Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к моноциклическим кольцевым структурам, в которых один или несколько атомов в кольце, гетероатом(ы), представляет(ют) собой элемент, отличный от углерода. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. Гетероцикл, содержащий более одного гетероатома, может содержать разные гетероатомы. Бициклические кольцевые группы включают конденсированные, спироциклические и мостиковые бициклические кольца, и могут содержать один или несколько гетероатомов в любом из колец. Кольцо, присоединенное к остальной части молекулы, может содержать или не содержать гетероатом. Любое кольцо бициклического гетероцикла может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через кольцевой атом углерода, кольцевой атом кислорода или

кольцевой атом азота. Примеры гетероциклических групп включают: пиперидин, пиперазин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, азетидин, оксиран или азиридин и подобные.

«**Бициклический гетероцикл**», «бициклический гетероцикл» или «бициклический гетероцикл» относится к гетероциклическому кольцу, слитому с другой кольцевой системой. Слияние может быть мостиковым или не мостиковым.

За исключением случаев, когда отмечено, термин «**гетероарил**», используемый в настоящем документе, представляет собой стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Гетероарильные группы в объеме настоящего определения включают, но не ограничены ими: бензоимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридилил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хиनाзолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидроиндолил, дигидрохинолинил, метилendioксибензол, бензотиазолил, бензотиенил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил и тетрагидрохинолин.

«**Конденсированный гетероарил**» представляет собой гетероарил, слитый с арилом или гетероарилом.

«**Оксо**» означает кислород, связанный с атомом двойной связью. Примером оксогруппы является кислород с двойной связью в кетоне, сульфоксиде, сульфоне и сульфате.

«**Гидроксиалкил**» или «**-гидрокси(C<sub>1-3</sub>)алкил**» означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными (-OH) группами.

«**Цианоалкил**» означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода заменены циано (-CN) группами.

«**Гидроксигалогеналкил**» означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными (-OH) группами, и один или несколько атомов водорода замещены галогеном.

«**Гидроксициклоалкил**» означает циклическую алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными (-OH) группами.

Термин «**композиция**» охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Термин «**по меньшей мере один**» означает один или более чем один. Значение «по меньшей мере один» в отношении количества соединений по изобретению не зависит от значения в отношении количества химиотерапевтических агентов.

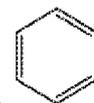
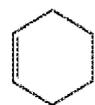
Термин «**химиотерапевтический агент**» означает лекарственное средство (медикамент или фармацевтически активный ингредиент) для лечения рака (т.е. противоопухолевый агент).

Термин «**эффективное количество**» означает «терапевтически эффективное количество». Термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, который ищет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

Термин «**лечение рака**» или «**лечение рака**» относится к введению млекопитающему, пораженному раковым заболеванием, и относится к эффекту, который облегчает раковое состояние путем уничтожения раковых клеток, а также относится к эффекту, который приводит к ингибированию роста и/или метастазирования рака.

За исключением случаев, оговоренных в настоящем документе, термин «**карбоцикл**» (и его варианты, такие как «карбоциклический» или «карбоциклил»), используемый в настоящем документе, если не указано иное, относится к  $C_3 - C_6$  моноциклическому кольцу, например, к  $C_{3-6}$  моноциклическому карбоциклу. Карбоцикл может быть присоединен к остальной части молекулы на любом атоме углерода, в результате чего образуется стабильное соединение. Насыщенные карбоциклические кольца включают, например, «циклоалкильные» кольца, например, циклопропил,

циклобутил и т.д. Ненасыщенные карбоциклические кольца включают, например,



Если не указано иное, термин «**насыщенный гетероцикл**» относится к стабильной 4-7-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей гетероатом, которая состоит из атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Особенно полезными являются кольца, содержащие один атом кислорода или серы, от одного до четырех атомов азота или один кислород или серу в комбинации с одним или двумя атомами азота. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Характерные примеры включают азетидин, оксетан, тиетан, diaзетидин, диоксетан, дитиетан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, диоксолан, дитиолан,

пиперидин, оксан, тиан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диоксан, дитиан, триоксан, тритиан, азепан, оксепан, тиепан и гомопиперазин. Например, «насыщенный 6-членный гетероцикл» представляет собой стабильную 6-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую гетероатом. Примером насыщенного 6-членного гетероцикла является пиперидин. Аналогичным образом, но не ограничиваясь этим, «насыщенный 4-членный гетероцикл» представляет собой стабильную 4-членную моноциклическую кольцевую систему, содержащую гетероатом.

За исключением случаев, оговоренных в настоящем документе, термин **«ненасыщенный гетероцикл»** относится к моноциклическому ненасыщенному гетероциклу, имеющему определенное количество атомов (например, 5-членному), включая определенное количество гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S), например, 5-членным кольцам, содержащим один атом азота (пиррол), один атом кислорода (фуран) или один атом серы (тиофен), 5-членным кольцам, содержащим один атом азота и один атом серы (тиазол), 5-членным кольцам, содержащим один атом азота и один атом кислорода (оксазол или изоксазол), 5-членным кольцам, содержащим два атома азота (имидазол или пиразол), пятичленным ароматическим кольцам, содержащим три атома азота (триазол), пятичленным ароматическим кольцам, содержащим один кислород, один атом азота или один атом серы, пятичленным ароматическим кольцам, содержащим два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы (например, оксазол). Дополнительными примерами являются тиофен, имидазол, изотиазол, оксадиазол и изоксазол. Например, «ненасыщенный 6-членный гетероцикл» представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 6 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом. Аналогично, «ненасыщенный 5-членный гетероцикл» представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 5 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом.

**«Стабильное»** соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и структура и свойства которого остаются или могут оставаться по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для того, чтобы можно было использовать соединение для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтического или профилактического введения субъекту).

Соединения по настоящему описанию ограничены стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами. Например, некоторые группы, как определено в формуле I, могут быть не замещенными или замещенными, и последние предназначены для охвата шаблонов замещения (т.е. количества и вида заместителей), которые химически возможны для группы, и которые приводят к стабильному соединению.

Термин **«замещенный»** означает, что один или несколько атомов водорода в указанном атоме замещены атомом, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома при существующих обстоятельствах не превышена, и что замещение приводит к получению стабильного соединения. Если

описано или заявлено несколько замещающих групп, замещенное соединение может быть независимо замещено одной или несколькими описанными или заявленными замещающими группами, по отдельности или во множестве. Под независимо замещенными подразумевается, что (два или несколько) заместителей могут быть одинаковыми или разными. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, подразумевается, что эти несколько групп могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, если в результате получается стабильная структура. Под необязательно замещенными понимаются соединения, содержащие указанный(е) необязательный(е) заместитель(и), а также соединения, которые не содержат необязательный(е) заместитель(и).

Волнистая линия , используемая в настоящем документе, указывает точку присоединения к остальной части соединения.

Если атомы кольца представлены такими переменными, как «X», например, , переменные определяются путем указания атома, расположенного в переменном положении кольца, без изображения кольцевых связей, связанных с атомом. Например, когда X в приведенном выше кольце представляет собой азот, в определении будет отображаться «N» и не будут отображаться связанные с ним связи, например, не будет отображаться «=N-». Аналогичным образом, когда X представляет собой атом углерода, замещенный бромидом, в определении будет указано «C-Br» и не будут указаны связи,

связанные с ним, например, не будет указано «».

Изобретение также включает производные соединения формулы I, действующие как пролекарства и сольваты. Любая фармацевтически приемлемая пролекарственная модификация соединения по изобретению, которая приводит к превращению *in vivo* в соединение, входящее в объем изобретения, также входит в объем изобретения. Пролекарства, после введения пациенту, превращаются в организме в результате нормальных метаболических или химических процессов, таких как гидролиз в крови, в соединение формулы I. Такие пролекарства включают те, которые демонстрируют повышенную биодоступность, тканевую специфичность и/или клеточную доставку для улучшения абсорбции лекарственного средства соединения I. Эффект таких пролекарств может быть результатом модификации физико-химических свойств, таких как липофильность, молекулярная масса, заряд и другие физико-химические свойства, которые определяют свойства проникновения лекарственного средства.

Например, сложные эфиры необязательно могут быть получены путем эстрификации доступной группы карбоновой кислоты или путем образования сложного

эфира доступной гидроксильной группы в соединении. Точно так же можно получить лабильные амиды. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры или амиды соединений по изобретению могут быть получены для действия в качестве пролекарств, которые могут гидролизироваться обратно до кислоты (или -COO- в зависимости от pH жидкости или ткани, где происходит превращение) или гидрокси формы, особенно *in vivo*, и как таковые входят в объем изобретения. Включены сложные эфиры и ацильные группы, известные в данной области техники как модифицирующие характеристики растворимости или гидролиза для применения в виде составов с замедленным высвобождением или пролекарств. Примеры фармацевтически приемлемых модификаций пролекарств включают, но не ограничены ими, -C<sub>1-6</sub>алкиловые эфиры и -C<sub>1-6</sub>алкилы, замещенные фениловыми эфирами.

Диатомит «Celite®» (Fluka) представляет собой диатомовую землю и может называться «целитом».

Когда какая-либо переменная (например, R<sup>1</sup> и т. д.) встречается более одного раза в каком-либо компоненте или в формулах I или других общих формулах в настоящем документе, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. При выборе соединений по настоящему изобретению, специалисту в данной области техники будет понятно, что различные заместители, т.е. R<sup>1</sup> и т.д., должны быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами связываемости и стабильности химической структуры. Если прямо не указано иное, замещение указанным заместителем разрешено на любом атоме в кольце (например, арильном, гетероарильном кольце или насыщенном гетероциклическом кольце) при условии, что такое замещение в кольце химически допустимо и приводит к стабильному соединению.

Следует отметить, что если существует несоответствие между химическим названием и структурой, считается, что структура является определяющей.

Соединения структурной формулы I могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и отдельных диастереоизомеров. Центры асимметрии, присутствующие в соединениях формулы I все независимо друг от друга могут иметь S-конфигурацию или R-конфигурацию. Когда связи с хиральным углеродом изображаются прямыми линиями в структурных формулах изобретения, подразумевается, что обе конфигурации (R) и (S) хирального углерода и, следовательно, как энантиомеры, так и их смеси, охватываются Формулами. Точно так же, когда название соединения приводится без хирального обозначения хирального углерода, подразумевается, что обе (R) и (S) конфигурации хирального углерода и, следовательно, отдельные энантиомеры и их смеси охватываются этим названием. Получение конкретных стереоизомеров или их смесей можно определить в примерах, где были получены такие стереоизомеры или смеси, но это никоим образом не ограничивает

включение всех стереоизомеров и их смесей в объем изобретения.

Соединения по настоящему изобретению включают все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или нескольких стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или диастереомеров во всех соотношениях. Таким образом, объектом изобретения являются энантиомеры в энантиомерно чистой форме, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в виде рацематов и в виде смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс изомерии, изобретение включает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях. Настоящее изобретение предназначено для охвата всех таких стереоизомерных форм соединений структурных формул I.

Соединения структурных формул I могут быть разделены на их отдельные диастереоизомеры, например, фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя, например, MeOH или EtOAc или их смеси, или посредством хиральной хроматографии с использованием оптически активной стационарной фазы. Необязательно перед разделением стереоизомеров может быть проведена дериватизация. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии в процессе синтеза соединения формулы I, или его можно проводить на конечном рацемическом продукте. Абсолютную стереохимию можно определить с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируют реагентом, содержащим асимметричный центр известной абсолютной конфигурации. Альтернативно, любой стереоизомер или изомеры соединения Формулы I могут быть получены путем стереоспецифического синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов или реагентов известной абсолютной конфигурации. Настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смеси.

При желании, рацемические смеси соединений могут быть разделены так, чтобы были выделены отдельные энантиомеры. Разделение можно проводить способами, хорошо известными в данной области техники, такими как сочетание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием диастереомерной смеси с последующим разделением отдельных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой образование солей с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереомерные производные можно превратить в чистые энантиомеры путем отщепления добавленного хирального остатка. Рацемическую смесь соединений также можно разделить непосредственно хроматографическими методами с использованием хиральных стационарных фаз, которые хорошо известны в данной области техники.

Для описанных в настоящем документе соединений формулы I, которые содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, подразумевается, что они включают

оба, E и Z, геометрических изомера.

Некоторые из описанных в настоящем документе соединений могут существовать в виде таутомеров, которые имеют разные точки присоединения водорода, сопровождающиеся сдвигом одной или нескольких двойных связей. Например, кетон и его енольная форма являются кето-енольными таутомерами. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси охватываются соединениями формулы **I** по настоящему изобретению.

В соединениях структурной формулы **I**, атомы могут демонстрировать естественное содержание изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение, как описано и заявлено в настоящем документе, включает все подходящие изотопные варианты соединений структурной формулы **I** и их варианты осуществления. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий ( $^1\text{H}$ ) и дейтерий ( $^2\text{H}$ , также обозначаемый в настоящем документе как D). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения структурной формулы **I** могут быть получены без излишнего экспериментирования обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в схемах и примерах в настоящем документе, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Понятно, что соединения структурной формулы **I** могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей или в виде солей, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда их используют в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или в других синтетических манипуляциях. Соединения по настоящему изобретению, включая соединения из примеров, могут также включать все соли соединений формулы **I**, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но которые могут быть использованы, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения физиологически приемлемых солей.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин «**фармацевтически приемлемая соль**» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты.

Соли основных соединений, охватываемые термином «фармацевтически

приемлемая соль», относятся к нетоксичным солям соединений по настоящему изобретению, которые обычно получают реакцией свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типовые соли основных соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничены ими, следующие: ацетат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, валерат и подобные. Кроме того, если соединения по изобретению несут кислотную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических оснований, включая алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и подобные. В одном варианте осуществления, соли кислых соединений представляют собой следующие соли аммония, кальция, магния, калия и натрия.

С основными реагентами, такими как гидроксиды, карбонаты, гидрокарбонаты, алкоксиды и аммиак, органические основания или альтернативно основные аминокислоты, соединения формулы I образуют стабильные соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов или необязательно замещенные аммониевые соли.

Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и подобные. Также включены основные азотсодержащие группы, которые могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлорид, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды, и другие.

Приготовление фармакологически приемлемых солей из соединений формулы I, способных к образованию солей, в том числе их стереоизомерных форм, осуществляют

известными способами, например, путем смешивания соединения по настоящему изобретению с эквивалентным количеством и раствором, содержащим желаемую кислоту, основание или подобное, с последующим сбором желаемой соли фильтрованием соли или отгонкой растворителя. Соединения по настоящему изобретению и их соли могут образовывать сольваты с растворителем, таким как вода, этанол или глицерин. Соединения по настоящему изобретению могут одновременно образовывать кислотно-аддитивную соль и соль с основанием в зависимости от типа заместителя боковой цепи.

Если соединения формулы **I** одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соли могут быть получены из соединений формулы **I** обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем комбинации с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, или путем анионного или катионного обмена из других солей.

Настоящее изобретение включает соединения структурной формулы **I**, а также их соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, сольваты таких соединений и их сольватированные солевые формы, где такие формы возможны, если не указано иное.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах, и поэтому предполагается, что все аморфные и кристаллические формы и их смеси соединений Формулы **I**, включая примеры, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидрат) или с обычными органическими растворителями, такими как, но не ограничиваясь ими, EtOAc. Такие сольваты и гидраты, в частности, фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты настоящих соединений также входят в объем настоящего изобретения, наряду с не сольватированными и безводными формами.

Соответственно, соединения в пределах общих структурных формул, вариантов осуществления и конкретных соединений, описанных в примерах и заявленных в настоящем документе, включают соли, все возможные стереоизомеры и таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), их сольватные и гидратные формы и любую комбинацию этих форм, а также их соли, их пролекарственные формы и их соли пролекарственных форм, где такие формы возможны, если не указано иное.

Изобретение также относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы **I** и/или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы **I** и/или, необязательно, стереоизомерную форму соединения формулы **I** или фармацевтически приемлемую соль стереоизомерной формы соединения Формулы **I** вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем, добавкой и/или другими активными веществами и вспомогательными веществами.

Лекарственные средства по изобретению можно вводить пероральным,

ингаляционным, ректальным или чрескожным введением, или путем подкожной, внутрисуставной, внутрибрюшинной или внутривенной инъекции. Пероральное введение является предпочтительным. Возможно покрытие стентов соединениями формулы **I** и других поверхностей, контактирующих с кровью в организме.

Изобретение также относится к способу производства лекарственного средства, который включает получения подходящей формы по меньшей мере одного соединения **Формулы I** для введения с использованием фармацевтически приемлемого носителя и необязательно других подходящих активных веществ, добавок или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений **Формулы I**, которые описаны ниже и с помощью которых можно получить соединения по изобретению.

Термины «**терапевтически эффективное** (или **действенное**) количество» и аналогичные описания, такие как «количество, эффективное для лечения», предназначены для обозначения такого количества фармацевтического лекарственного средства, которое облегчит симптомы нарушения, состояния или заболевания, подвергаемого лечению (т.е. нарушения, состояния или заболевания, связанного с активностью DGAT2) у животного или человека. Термины «**профилактически эффективное** (или **действенное**) количество» и аналогичные описания, такие как «количество, эффективное для профилактики», предназначены для обозначения того количества фармацевтического лекарственного средства, которое предотвращает или уменьшает симптомы или возникновение нарушения, состояния или лечимого заболевания (т.е. нарушения, состояния или заболевания, связанного с активностью DGAT2) у животного или человека. Схему дозирования с использованием соединения по настоящему изобретению выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; активность соединения, выбранного для введения; путь введения; и почечную и печеночную функции пациента. Рассмотрение этих факторов вполне входит в компетенцию обычного квалифицированного клинициста с целью определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества дозы, необходимой для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния. Понятно, что количество конкретной суточной дозы может одновременно быть как терапевтически эффективным количеством, например, для лечения стеатоза печени, сахарного диабета, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, так и профилактически эффективным количеством, например, для лечения NASH.

Нарушения, состояния и заболевания, которые можно лечить или предотвращать путем ингибирования DGAT2 с использованием соединений формулы **I**, представляют собой, например, такие заболевания, как неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, гиперлипидемия, диабет I типа, сахарный диабет II типа, снижение когнитивных функций, деменция, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание

периферических сосудов, перемежающаяся хромота, инфаркт миокарда, дислипидемия, послеобеденная липемия, ожирение, остеопороз, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, заболевание периферических артерий, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, гломерулосклероз, хроническая почечная недостаточность, диабетическая невропатия, метаболический синдром, синдром X, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тромбоз, атеросклероз, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, инсульт, гипергликемия, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, эректильная дисфункция, заболевания кожи и соединительной ткани, гипер-апо В липопротеинемия, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-почечные заболевания, такие как хронические заболевания почек и сердечная недостаточность, а также связанные с ними заболевания и состояния.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить животным, предпочтительно млекопитающим и, в частности, людям, в виде фармацевтических препаратов самих по себе, в смесях друг с другом или в виде фармацевтических препаратов. Термин «пациент» включает животных, предпочтительно, млекопитающих и особенно людей, которые используют настоящие активные агенты для профилактики или лечения заболевания. Введение лекарственного средства пациенту включает как самостоятельный прием, так и введение пациенту другим лицом. Пациент может нуждаться или желать лечения существующего заболевания или медицинского состояния, или может нуждаться или желать профилактического лечения для профилактики или снижения риска возникновения указанного заболевания или медицинского состояния. Используемый в настоящем документе термин пациент, «нуждающийся» в лечении существующего состояния или в профилактическом лечении включает в себя как определение потребности медицинским работником, так и желание пациента пройти такое лечение.

Кроме того, объектом настоящего изобретения являются фармацевтические препараты (или фармацевтические композиции), которые содержат в качестве активного компонента терапевтически эффективную дозу по меньшей мере одного соединения Формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли и обычного фармацевтически приемлемого носителя, т.е. одного или нескольких фармацевтически приемлемых веществ-носителей и/или добавок.

Таким образом, объектом изобретения являются, например, указанное соединение и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических агентов, фармацевтических препаратов, которые содержат в качестве активного компонента терапевтически эффективную дозу указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли, и обычный фармацевтически приемлемый носитель, и применение указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли в терапии или профилактике указанных выше синдромов, а также их применение для

приготовления лекарственных средств для этих целей.

Лекарственные средства по изобретению можно вводить перорально, например, в форме пилюль, таблеток, лакированных таблеток, таблеток с сахарным покрытием, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, водных, спиртовых или масляных растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, или ректально, например в виде суппозитория. Введение также можно осуществлять парентерально, например подкожно, внутримышечно или внутривенно, в виде растворов для инъекций или инфузий. Другими подходящими формами введения являются, например, чрескожное или местное введение, например, в виде мазей, настоек, спреев или чрескожных терапевтических систем, или ингаляционное введение в виде назальных спреев или аэрозольных смесей, или, например, микрокапсулы, имплантаты или стержни. Предпочтительная форма введения зависит, например, от подлежащего лечению заболевания и его тяжести.

Для изготовления пилюль, таблеток, таблеток, покрытых сахаром, и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, крахмал, например кукурузный крахмал, или производные крахмала, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т. д. Носители для мягких желатиновых капсул и суппозитория представляют собой, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, натуральные или отвержденные масла и т. д. Подходящими носителями для приготовления растворов, например растворов для инъекций, или эмульсий или сиропов, являются, например, вода, физиологический раствор хлорида натрия, спирты, такие как этанол, глицерин, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, маннит, растительные масла и т. д. Также можно лиофилизировать соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли и использовать полученные лиофилизаты, например, для приготовления препаратов для инъекций или инфузий. Подходящими носителями для микрокапсул, имплантатов или стержней являются, например, сополимеры гликолевой и молочной кислот.

Подходящими твердыми или галеновыми препаративными формами являются, например, гранулы, порошки, таблетки с покрытием, таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, соки, суспензии, эмульсии, капли или растворы для инъекций и препараты с пролонгированным высвобождением активного вещества, при получении которых используют обычные эксципиенты, такие как носители, разрыхлители, связующие агенты, покрывающие агенты, набухающие агенты, глиданты или смазывающие агенты, ароматизаторы, подсластители и солюбилизаторы. Часто используемые вспомогательные вещества, которые могут быть упомянуты, включают карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, лактозу, желатин, крахмал, целлюлозу и ее производные, животные и растительные масла, такие как масло печени трески, подсолнечное, арахисовое или кунжутное масло, полиэтиленгликоль и растворители, такие как, например, стерильная вода и одно- или многоатомные спирты, такие как глицерин.

Помимо активных соединений и носителей, фармацевтические препараты могут также содержать обычные добавки, например, наполнители, разрыхлители, связующие

агенты, смазывающие агенты, смачивающие агенты, стабилизаторы, эмульгаторы, диспергаторы, консерванты, подсластители, красители, ароматизаторы, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солубилизаторы, агенты для достижения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, покрывающие агенты или антиоксиданты.

Доза вводимого активного соединения Формулы I и/или его фармацевтически приемлемой соли зависит от конкретного случая и, как обычно, должна быть адаптирована к индивидуальным обстоятельствам для достижения оптимального эффекта. Таким образом, она зависит от характера и тяжести нарушения, состояния или заболевания, подлежащего лечению, а также от пола, возраста, веса и индивидуального ответа человека или животного, подлежащего лечению, от эффективности и продолжительности действия используемых соединений, от того, является ли терапия острой или хронической или профилактической, или от того, вводятся ли другие активные соединения в дополнение к соединениям формулы I.

#### Комбинированные агенты

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, или другими подходящими агентами, в зависимости от состояния, которое лечат. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления, одно или несколько соединений по изобретению будут вводить совместно с другими агентами, как описано выше. При использовании в комбинированной терапии, описанные в настоящем документе соединения вводят со вторым агентом одновременно или по отдельности. Это комбинированное введение может включать одновременное введение двух агентов в одной и той же дозированной форме, одновременное введение в отдельных дозированных формах и раздельное введение. То есть соединение Формулы (I) и любой из агентов, описанных выше, можно составить вместе в одной и той же дозированной форме и вводить одновременно. Альтернативно, соединение Формулы (I) и любой из агентов, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба агента присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте, соединение Формулы (I) можно вводить сразу после введения любого из агентов, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения, соединение Формулы (I) и любой из агентов, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Поскольку один аспект настоящего изобретения рассматривает лечение заболевания/состояний комбинацией фармацевтически активных соединений, которые можно вводить по отдельности, изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор включает две отдельные фармацевтические композиции: соединение Формулы (I) и второе фармацевтическое соединение. Набор включает контейнер для отдельных композиций, такой как разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Дополнительные

примеры контейнеров включают шприцы, коробки и пакеты. В некоторых вариантах осуществления, набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных дозированных формах (*например*, перорально, парентерально, в/в, чрескожно и подкожно), вводят с различными интервалами дозирования или когда титрование отдельных компонентов комбинации желательно с точки зрения назначающего медицинского работника.

Один или несколько дополнительных фармакологически активных агентов можно вводить в комбинации с соединением формулы I. Дополнительный активный агент (или агенты) предназначен для обозначения фармацевтически активного агента (или агентов), который активен в организме, включая пролекарства, которые превращаются в фармацевтически активную форму после введения, которые отличаются от соединения Формулы I, и также включает свободную кислоту, свободное основание и фармацевтически приемлемые соли указанных дополнительных активных агентов. Как правило, любой подходящий дополнительный активный агент или агенты, включая, но не ограничиваясь ими, антигипертензивные агенты, антидиабетические, противовоспалительные, антифиброзные и антиатеросклеротические агенты, такие как соединение, модифицирующее липиды, антидиабетические агенты и/или или агенты против ожирения могут быть использованы в любой комбинации с соединением формулы I в однократном дозированном составе (комбинации лекарственных средств с фиксированной дозой) или могут быть введены пациенту в виде одного или нескольких отдельных дозированных составов, что позволяет одновременное или последовательное введение активных агентов (совместное введение отдельных активных агентов).

Примеры дополнительных активных агентов, которые могут быть использованы, включают, но не ограничены ими, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, алацеприл, беназеприл, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, мовелтиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл или трандолаприл), антагонисты рецептора ангиотензина II (например, лозартан, т.е. COZAAR®, валсартан, кандесартан, олмесартан, телмесартан и любые из этих лекарственных средств, используемые в комбинации с гидрохлоротиазидом, такие как HYZAAR®); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (например, тиорфан и фосфорамидон), антагонисты альдостерона, ингибиторы альдостеронсинтазы, ингибиторы ренина (например, производные мочевины ди- и трипептидов, аминокислоты и производные, цепи аминокислот, связанные не пептидными связями, ди- и трипептидные производные, пептидиламинодиолы и пептидил бета-аминоациламинодиолкарбаматы; а также низкомолекулярные ингибиторы ренина, включая диолсульфонамиды и производные N-морфолино, N-гетероциклические спирты и пиролимидазолы; а также производные пепстатина и фтор- и хлор-производные статон-содержащих пептидов, эналкреин, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, алискирен (гемифумарат

2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-карбамоил-2-метилпропил)-5-амино-4-гидрокси-2,7-диизопропил-8-[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]октанамида) SPP600, SPP630 и SPP635), антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалфил и варденафил), сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин, верапармил, дилтиазем, галлопамил, нилудипин, нимодипины, никардипин), активаторы калиевых каналов (например, никорандил, пинацидил, кромакалим, миноксидил, априлкалим, лопразолам), диуретики (например, гидрохлоротиазид), симпатолитики, бета-адреноблокаторы (например, пропранолол, атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол или метопролол тартат), альфа-адренергические блокирующие лекарственные средства (например, доксазозин, празозин или альфа-метилдопа), агонисты центральных альфа-адренорецепторов, периферические вазодилататоры (например, гидралазин); агенты, снижающие уровень липидов, например, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин, которые продаются как ZOCOR® и MEVACOR® в форме пролекарства лактона и действуют как ингибиторы после введения, и фармацевтически приемлемые соли ингибиторов дигидроксикислоты с открытым кольцом HMG-CoA-редуктазы, такие как аторвастатин (в частности, кальциевая соль, входящая в состав LIPITOR®), розувастатин (в частности, кальциевая соль, входящая в состав CRESTOR®), правастатин (в частности, натриевая соль, входящая в состав PRAVACHOL®), флувастатин (в частности, натриевая соль, входящая в состав LESCOL®), церивастатин и питавастатин; ингибитор абсорбции холестерина, такой как эзетимибе (ZETIA®) и эзетимибе в комбинации с любыми другими агентами, снижающими уровень липидов, такими как ингибиторы HMG-CoA редуктазы, указанные выше, и особенно с симвастатином (VYTORIN®) или с аторвастатином кальция; ниацин в формах с немедленным или контролируемым высвобождением и/или с ингибитором HMG-CoA редуктазы; агонисты ниациновых рецепторов, такие как аципимокс и ацифран, а также частичные агонисты ниациновых рецепторов; антихолестериновые агенты, такие как ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб), Nexletol™ (бемпедоевая кислота, ингибитор ACL) и Vascepa® (изозапентэтил); агенты, изменяющие метаболизм, включая инсулин и миметики инсулина (например, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро), ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP-4) (например, ситаглиптин, алоглиптин, омариглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин); сенсбилизаторы инсулина, включая (i) моноклональное антитело, активирующее  $\beta$ -klotho/FGFR1 (например, МК-3655), модуляторы рап FGFR1-4/KLB, аналог FGF19 (например, альдафермин) (ii) агонисты PPAR $\gamma$ , такие как глитазоны (например, пиоглитазон, AMG 131, CHS 131, MBX2044, митоглитазон, лобеглитазон, IDR-105, розиглитазон и балаглитазон) и другие лиганды PPAR, включая (1) двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$  (например, ZYH2, ZYH1, GFT505, чиглитазар, мураглитазар, алеглитазар, содельглитазар и навеглитазар); (2) агонисты PPAR $\alpha$ , такие как производные фенофибровой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрат, ципрофибрат, фенофибрат, беафибрат), (3) селективные

модуляторы PPAR $\gamma$  (SPPAR $\gamma$ M) (например, такие, как описаны в WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 и WO 2004/066963); (4) частичные агонисты PPAR $\gamma$ , (5) двойные агонисты PPAR  $\alpha/\delta$  (например, Элафибранор); (iii) бигуаниды, такие как метформин и его фармацевтически приемлемые соли, в частности, гидрохлорид метформина и его препараты с пролонгированным высвобождением, такие как Glumetza<sup>TM</sup>, Fortamet<sup>TM</sup> и GlucophageXR<sup>TM</sup>; и (iv) ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, ISIS-113715 и TTP814); инсулин или аналоги инсулина (например, инсулин детемир, инсулин глулизин, инсулин деглудек, инсулин гларгин, инсулин лизпро и ингаляционные составы каждого); лептин и производные и агонисты лептина; амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид); средства, стимулирующие секрецию инсулина на основе сульфонилмочевины и не сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибурид, глипизид, глимепирид, митиглинид, меглитиниды, натеглинид и репаглинид); ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, воглибоза и миглитол); антагонисты рецептора глюкагона (например, МК-3577, МК-0893, LY-2409021 и КТ6-971); миметики инкретина, такие как GLP-1, аналоги, производные и миметики GLP-1; и агонисты рецептора GLP-1 (например, дулаглутид, семаглутид, альбиглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, таспоглутид, СJC-1131 и ВIM-51077, включая их интраназальные, трансдермальные составы и составы для приема один раз в неделю), агенты, секвестрирующие желчные кислоты (например, колестилан, колестимид, колесевалам гидрохлорид, колестипол, холестирамин и диалкиламиноалкильные производные поперечно-сшитого декстрана), ингибиторы ацил-CoA:холестеринацилтрансферазы (например, авасимиб); соединения против ожирения; агенты, предназначенные для применения при воспалительных состояниях, такие как аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты или NSAID, глюкокортикоиды и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 или COX-2; активаторы глюкокиназы (GKA) (например, AZD6370); ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы типа 1 (например, такие, как описаны в патенте США № 6,730,690 и LY-2523199); ингибиторы СЕТР (например, анацетрапиб, торцетрапиб и эвацетрапиб); ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы (например, такие, как описаны в патентах США №№ 6,054,587, 6,110,903, 6,284,748, 6,399,782 и 6,489,476); ингибиторы ацетил-CoA-карбоксилазы-1 или 2 (ACC1 или ACC2); активаторы АМР-активированной протеинкиназы (АМРК); другие агонисты рецепторов, сопряженных с G-белком: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (например, MBX2982 и PSN821) и (iii) GPR-40 (например, ТАК875); антагонисты SSTR3 (например, такие, как описаны в WO 2009/001836); агонисты рецептора нейромедина U (например, такие, как описаны в WO 2009/042053, включая, но не ограничиваясь ими, нейромедин S (NMS)); модуляторы SCD (например, Арамхол); антагонисты GPR-105 (например, такие, как описаны в WO 2009/000087); ингибиторы SGLT (например, ASP1941, SGLT-3, SGLT-2, такие как эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин и эртуглифлозин, BI-10773, ремоглофлозин, TS-071, тофоглифлозин, ипраглифлозин и LX-4211); ингибиторы ацил коэнзима А карбоксилазы (ACC, МК-4074); ингибиторы диацилглицерин-

ацилтрансферазы 1 и 2 (DGAT-1 и DGAT-2); ингибиторы синтазы жирных кислот; ингибиторы ацил коэнзима А: моноацилглицерин-ацилтрансферазы 1 и 2 (MGAT-1 и MGAT-2); агонисты рецептора TGR5 (также известные как GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 и M-BAR); ингибиторы переносчиков желчных кислот в подвздошной кишке; модуляторы желчных кислот; PACAP, миметики PACAP и агонисты рецептора 3 PACAP; антитела к IL-1b (например, ХОМА052 и канакинумаб); антифиброзные и/или противовоспалительные агенты (антагонист двойных рецепторов CCR2/CCR5 (например, ценикривирок); ингибитор галектина 3 (например, белапектин, GB-1107, GB-1211), миРНК против HSP 47 (например, BMS-986263); NSAID, полученные из пирфенидона (например, гидронидон), агониста A3AR (например, намоденозон, FM101); TGFTX4 (например, нитазоксанид); ингибитор 5-липоксигеназы (например, типелукаст), бифункциональный ингибитор уратов (например, ACQT1127), агонист рецептора адипонектина (например, ALY688), антагонист рецептора TNF (например, атросимаб), ингибитор Аутотаксина (например, BLD-0409, TJC 0265, TJC 0316), моноклональное антитело, блокирующее CCL24 (например, CM101), ингибитор IL-11 (например, ENx 108A), антагонист рецептора LPA1 (например, EPGN 696), двойной ингибитор JAK1/2 (например, EX 76545), антагонист GPR (например, антагонист GPR91), ингибитор интегрин ав $\beta$ 1, ав $\beta$ 3 и ав $\beta$ 6 (например, IDL 2965), антагонист NLRP3 (например, IFM-514), ингибиторы инфламмосомы (например, JT194, JT349), ингибитор проницаемости клеточной мембраны (например, Ларазотид), антагонист CCR5 (например, Иеронлимаб), ингибитор TNF (например, LIVNate), ингибитор интегрин ав $\beta$ 6 (например, MORF beta6), антагонисты инфламмосомы NLRP, миРНК (например, OLX 701), двойной ингибитор TFG $\beta$ /Hedgehog (например, Оху 200), агонист GPR40/антагонист GPR84 (например, PBI-4547), ингибитор эластазы нейтрофилов (например, PNP-303), ингибитор интегрин (например, PLN-1474), модулятор TGF $\beta$ 1 (например, PRM-151), антагонист рецептора ССК (например, проглумид), ингибитор LOXL2 (например, PXS-5338K, PXS-5382A), ингибиторы IL-11, ингибитор белка MPYS (например, антагонисты cGAS/STING), РНКазы, ингибирующая киназа, mAb мембранного белка, ингибитор фактора некроза опухоли, активатор NRF2 (например, SCO 116), ингибитор SSAO (например, TERN 201), агонист TRAIL2 (например, TLY012), антагонист рецептора IL-6 (например, TZLS 501), ингибитор AOC3 (например, UD-014), ингибитор SSAO/VAP-1, TREM2); антиоксидант (например, витамин E); противовоспалительные агенты (например, норфлоксацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон); модификаторы коагуляции (например, антикоагулянты, антитромбоцитарные агенты, пентоксифиллин, витамин K, DDAVP); агонист двойного рецептора GIP и GLP-1 (например, тирзепептид); двойной GLP-1/GRA (например, котадутид, ALT-801, DD 01, G49, PB-718); двойной GLP-1 (например, СТ 868); тройной агонист GLP-1/GRA/GIP (например, HM15211); стимулятор GRP120/модулятор инфламмосомы/двойной агонист PPAR $\gamma$  (например, KDT501); GLP-1/FGF21 (например, YH25724); агонист GLP-1 (например, Оземпик (семаглутид п/к), XW 003); селективный агонист  $\beta$ -рецептора гормона щитовидной железы (например, резметиром); модуляторы

апоптоза (ингибитор JNK-1 (например, CC-90001), ингибитор пероксидазы (например, AZM198), ингибитор ASK-1 (например, CS-17919, SRT 015)); агенты, стимулирующие эритропоэтин (агонисты рецепторов эритропоэтина (например, цибинетид)); модуляторы глюкозного пути (ингибитор SGLT-2 (например, Форксига, Фарксига (дапаглифлозин)); двойной ингибитор SGLT-1/2 (например, ликоглифлозин), ингибитор глюкозо-6-Р-дегидрогеназы (например, флуастерон) комбинированный глюкагон LAPS (например, HM14320), ингибитор SGLT-1 (например, SGL5213)); иммуномодуляторы (ингибитор TLR4 (например, GBK-233), иммуномодулирующее поликлональное антитело (например, IMM-124E), антагонист TLR4 (например, ЖВ-122), моноклональное антитело к CD3 (например, форалумаб), антагонист TLR4 (например, ЖВ 133), ингибитор TLR4 (например, моседипимод), ингибитор макрофагов через таргетирование CD206 (например, MT2002), антагонист TLR2/4 (например, VB-201, VB-703), иммуномодулирующее поликлональное антитело (например, IMM-124E)); терапия на основе инкретина (агонист GLP-1 (например, Оземпик (семаглутид п/к), XW 003), агонист двойного рецептора GLP-1/глюкагона (например, HM12525A), прандиальный инсулин (например, ORMD 0801)); модуляторы липидов (активатор АМПК/глутатионтрансферазы (например, олтипраз), агонист THR-бета (например, резметиром, VK2809, MGL-3745, ALG-009, ASC41, CNPT-101101, TERN 501), ингибитор ИВАТ (например, элобиксibat, CJ 14199), омега-6-жирная кислота (например, эпелеутон), ингибитор FASN (например, TVB2640, FT 4101, FT 8225), ингибитор ANGPTL3 (например, вупанорсен), ингибитор PNPLA3 (например, AZD2693), ингибитор киназы домена RAS (например, BioE1115), ингибитор NTCP (например, булевиртид), агонист рецептора P2Y13 (например, CER-209), омега-3 жирная кислота, ингибитор HSD17 $\beta$ 13, модуляторы метаболизма (агонист FXR (например, Окалива (обетихолевая кислота), IOT022), рекомбинантный вариант FGF19 (например, альдафермин), биспецифическое антитело FGFR1/KLB (например, BFKB8488A), модулятор mTGT (например, MSDC-0602K), пегилированный аналог FGF21 (например, пегбельфермин, BMS-986171), не желчный агонист FXR (например, цилофексор, EDP-305, EYP 001, тропифексор, MET409, AGN-242256, AGN-242266, EDP 297, HPG 1860, MET642, RDX023, TERN 101), ингибитор ACC (например, фирсокостат, PF-05221304), ингибитор кетогексокиназы (например, PF-06835919), активатор АМПК (например, PXL770, MSTM 101, O304), модулятор желчных кислот (например, Албиеро), аналог FGF21 (например, BIO89-100), аналог MOTSc (например, CB4211), ингибитор циклофилина (например, CRV 431), FGF19 (например, DEL 30), митохондриальный разобщитель (например, GEN 3026), двойной агонист FXR/GPCR (например, INT-767), производное цистеамина (например, KB-GE-001), двойной агонист рецепторов амилина и кальцитонина (например, KBP-089), временный агонист FXR (например, M 1217), mAb против комплекса рецептора бета-клото (KLB)-FGFR1c (например, MK3655), аналог GDF15 (например, NGM395), ингибитор циклофилина (например, NV556), модулятор LXR (например, PX 329, PX 655, PX 788), обратный агонист LXR (например, PX016), дейтерированная обетихолевая кислота (например, ZG 5216)); модуляторы PPAR

(двойной агонист PPAR $\alpha/\gamma$  (например, элафибранор), пан агонист PPAR (например, ланифибранор), агонисты PPAR $\alpha$  (например, Пармодиа), агонист PPAR $\gamma$  (например, CHS 131), ингибитор MPC (например, PXL065), агонист PPAR $\delta/\gamma$  (например, T3D 959)); модуляторы RAAS mIM (антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, апараренон, эплеренон, спиронолактон), блокатор ангиотензинового рецептора (например, лозартан калий)); модуляторы нейротрансмиттеров (модулятор каннабиноидного рецептора, антагонист рецептора CB1 (например, CRB-4001, IM-102, нимацимаб), ингибитор TRH1 (например, CU 02), агонист GPR120 (например, KBR2001), комбинация каннабиноидов и растительного противовоспалительного соединения (например, SCN 002)); модулятор PDE (ингибитор PDE4 (например, ART 648)); ингибитор CYP2E1 (например, SNP-610); клеточная терапия (например, HeparStem) и мезилат бромкриптина и его составы с быстрым высвобождением; или с другими лекарственными средствами, полезными для профилактики или лечения вышеупомянутых заболеваний, включая нитропруссид и диазоксид, свободную кислоту, свободное основание и фармацевтически приемлемые солевые формы вышеуказанных активных агентов, где это химически возможно.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, определенных в настоящем документе, включая фармацевтически приемлемые соли всех структурных формул, вариантов осуществления и классов, определенных в настоящем документе. Ссылка на соединения структурной Формулы (I) включает соединения других общих структурных Формул, таких как Формулы и варианты осуществления, которые подпадают под Формулу (I).

#### Дозировки соединений формулы (I)

Если пациент отвечает или находится в стабильном состоянии после завершения терапевтического цикла, терапевтический цикл может быть повторен в соответствии с решением квалифицированного врача. После завершения терапевтических циклов, пациенту можно продолжать прием соединений по изобретению в той же дозе, которая вводилась в протоколе лечения. Эту поддерживающую дозу можно продолжать до тех пор, пока состояние пациента не ухудшится или он больше не сможет переносить дозу (в этом случае дозу можно уменьшить, и пациент может продолжать прием сниженной дозы).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что фактические дозы и протоколы введения, используемые в способах по изобретению, могут варьироваться в соответствии с мнением квалифицированного клинициста. Фактическая используемая доза может варьироваться в зависимости от требований пациента и тяжести состояния, подлежащего лечению. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Решение об изменении дозировок и протоколов введения может быть принято после того, как квалифицированный врач учтет такие факторы, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть состояния, подвергаемого лечению, и ответ пациента на лечение.

Схему дозирования с использованием соединения по настоящему изобретению выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; активность соединения, выбранного для введения; путь введения; и почечную и печеночную функцию пациента. Рассмотрение этих факторов вполне входит в компетенцию обычного квалифицированного клинициста с целью определения терапевтически эффективной или профилактически эффективной дозировки, необходимой для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния. Понятно, что конкретное количество суточной дозы может одновременно быть как терапевтически эффективным количеством, *например*, для лечения онкологического состояния, так и профилактически эффективным количеством, *например*, для профилактики онкологического состояния.

Хотя индивидуальные потребности различаются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения по изобретению находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Например, для введения человеку при лечебном или профилактическом лечении состояний и нарушений, указанных в настоящем документе, типовые дозировки соединений по настоящему изобретению могут составлять от примерно 0,05 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, для например, по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг, и предпочтительно 50 мг/кг или менее, 40 мг/кг или менее, 30 мг/кг или менее, 20 мг/кг или менее или 10 мг/кг или менее, что может составлять примерно 2,5 мг/день (0,5 мг /кг x 5 кг) до примерно 5000 мг/день (50 мг/кг x 100 кг), например. Например, дозы соединений могут составлять от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 50 мг/кг/день, от примерно 0,05 мг/кг/день до примерно 10 мг/кг/день, от примерно 0,05 мг/кг/день до примерно 5 мг/кг/день, от примерно 0,05 мг/кг/день до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,07 мг/кг/день до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,09 мг/кг/день до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,05 мг/кг/день до примерно 0,1 мг/кг/день, от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 1 мг/кг/день, от примерно 1 мг/кг/день до примерно 10 мг/кг /день, от примерно 1 мг/кг/день до примерно 5 мг/кг/день, от примерно 1 мг/кг/день до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 3 мг/день до примерно 500 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 250 мг/день, от примерно 10 мг/день до примерно 100 мг/день, от примерно 3 мг/день до примерно 10 мг/день или от примерно 100 мг/день до примерно 250 мг/день. Такие дозы можно вводить в виде разовой дозы или можно разделить на несколько доз.

#### Фармацевтические композиции

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить животным, предпочтительно млекопитающим и, в частности, людям, в качестве фармацевтических препаратов сами по себе, в смесях друг с другом или в виде фармацевтических композиций. Термин «субъект» или «пациент» включает животных, предпочтительно млекопитающих и особенно людей, которые используют настоящие

активные агенты для профилактики или лечения медицинского состояния.

Введение соединения формулы I субъекту включает как самостоятельный прием, так и введение пациенту другим лицом. Субъект может нуждаться или желать лечения от существующего заболевания или медицинского состояния, или может нуждаться или желать профилактического лечения для профилактики или снижения риска возникновения указанного заболевания или медицинского состояния. Используемый в настоящем документе термин «нуждающийся» в лечении существующего состояния или в профилактическом лечении включает в себя как определение потребности медицинским работником, так и желание пациента пройти такое лечение.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе.

Если пациент отвечает или находится в стабильном состоянии после завершения терапевтического цикла, терапевтический цикл может быть повторен в соответствии с решением квалифицированного врача. После завершения терапевтических циклов пациенту можно продолжать прием соединений по изобретению в той же дозе, которая вводилась в протоколе лечения. Эту поддерживающую дозу можно продолжать до тех пор, пока состояние пациента не ухудшится или он больше не сможет переносить дозу (в этом случае дозу можно уменьшить, и пациент может продолжать прием сниженной дозы).

Специалистам в данной области будет понятно, что фактические дозы и протоколы введения, используемые в способах по изобретению, могут варьироваться в соответствии с мнением квалифицированного клинициста. Фактическая используемая доза может варьироваться в зависимости от требований пациента и тяжести состояния, подлежащего лечению. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Решение об изменении дозировок и протоколов введения может быть принято после того, как квалифицированный врач примет во внимание такие факторы, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть состояния, подлежащего лечению, и ответ пациента на лечение.

Количество и частота введения соединения формулы I и любых дополнительных агентов будут регулироваться по решению лечащего клинициста (терапевта) с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть состояния, подлежащего лечению.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать для получения лекарственного средства, пригодного для лечения NASH и фиброза.

Настоящие соединения также применимы в сочетании с терапевтическими, химиотерапевтическими и противораковыми агентами для лечения печеночно-клеточной карциномы. Комбинации описанных в настоящем документе соединений с терапевтическими, химиотерапевтическими и противораковыми агентами входят в объем

изобретения. Примеры таких агентов можно найти в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 9<sup>th</sup> edition (May 16, 2011), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, исходя из конкретных характеристик лекарственных средств и вовлеченного рака. К таким агентам относятся следующие: модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы белка программируемой гибели клеток 1 (PD-1), ингибиторы лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1), модуляторы андрогенового рецептора, модуляторы ретиноидного рецептора, цитотоксические/цитостатические агенты, антипролиферативные агенты, ингибиторы пренил-протеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы и другие ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы протеазы ВИЧ, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы клеточной пролиферации и передачи сигналов выживания, бисфосфонаты, ингибиторы ароматазы, терапевтические агенты на основе кРНК, ингибиторы  $\gamma$ -секретазы, агенты, которые влияют на рецептор тирозинкиназы (RTK) и агенты, которые мешают контрольным точкам клеточного цикла.

Химиотерапевтический агент можно вводить в соответствии с терапевтическими протоколами, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что введение химиотерапевтического агента можно варьировать в зависимости от вида рака, который лечат, и известного действия химиотерапевтического агента на это заболевание. Кроме того, в соответствии со знаниями квалифицированного врача, терапевтические протоколы (например, дозировки и время введения) могут варьироваться с учетом наблюдаемого действия вводимых терапевтических агентов на пациента и с учетом наблюдаемых ответов рака на вводимые терапевтические агенты. Конкретный выбор химиотерапевтического агента будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния пациента и соответствующего протокола лечения.

Начальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, а затем, на основании наблюдаемых эффектов, квалифицированный клиницист может изменить дозу, способы введения и время введения.

Определение порядка введения и количества повторений введения химиотерапевтического агента во время протокола лечения хорошо известно квалифицированному врачу после оценки состояния, подвергаемого лечению, и состояния пациента.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий врач может модифицировать каждый протокол введения химиотерапевтического агента в соответствии с индивидуальными потребностями пациента по ходу лечения. Все такие модификации входят в объем настоящего изобретения.

Агент можно вводить в соответствии с терапевтическими протоколами, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники должно

быть очевидно, что введение противоракового агента можно варьировать в зависимости от вида рака, который лечат, и известного действия противоракового агента на это заболевание.

Начальное введение может быть осуществлено в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, а затем, на основании наблюдаемых эффектов, квалифицированный клиницист может изменить дозу, способы введения и время введения.

Конкретный выбор агента будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния пациента и соответствующего протокола лечения.

Определение порядка введения и количества повторений введения агента в течение протокола лечения хорошо известно квалифицированному врачу после оценки рака, подвергаемого лечению, и состояния пациента.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий врач может модифицировать каждый протокол введения противоракового агента в соответствии с индивидуальными потребностями пациента по ходу лечения. Все такие модификации входят в объем настоящего изобретения.

Лечащий врач, оценивая эффективность лечения в назначенной дозе, будет учитывать общее самочувствие пациента, а также более определенные признаки, такие как облегчение связанных с раком симптомов (например, боли), ингибирование роста опухоли, фактическое уменьшение опухоли или ингибирование метастазирования. Размер опухоли можно измерить стандартными способами, такими как радиологические исследования, например компьютерная томография или МРТ, и последовательные измерения можно использовать для оценки того, был ли рост опухоли замедлен или даже обращен вспять. Облегчение связанных с заболеванием симптомов, таких как боль, и улучшение общего состояния также можно использовать для оценки эффективности лечения.

Предложенные в настоящем документе соединения, композиции и способы применимы для лечения рака. Раки, которые можно лечить соединениями, композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничены ими: печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома.

Ингибиторы PD-1 включают пембролизумаб (ламбролизумаб), ниволумаб и MPDL3280A. Ингибиторы PDL включают атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения печеночно-клеточной карциномы у пациента-человека, включающему введение пациенту соединения по изобретению (т.е. соединения формулы I) и антагониста PD-1. Соединение по изобретению и антагонист PD-1 можно вводить одновременно или последовательно.

В конкретных вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В альтернативных вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-L1 антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA™, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA), ниволумаб (OPDIVO™, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA), цемиплимаб (LIBTAYO™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA), атезолизумаб (TECENTRIQ™, Genentech, San Francisco, CA, USA), дурвалумаб (IMFINZI™, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE) или авелумаб (BAVENCIO™, Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб. В конкретных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 200 мг пембролизумаба примерно каждые три недели. В других подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 400 мг пембролизумаба примерно каждые шесть недель.

В дополнительных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту пембролизумаба в дозе 2 мг/кг примерно каждые три недели. В конкретных подвариантах осуществления, пациентом является педиатрический пациент.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой ниволумаб. В конкретных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 240 мг ниволумаба примерно каждые две недели. В других подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 480 мг ниволумаба примерно каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой цемиплимаб. В конкретных вариантах осуществления, способ включает введение пациенту 350 мг цемиплимаба примерно каждые 3 недели.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой атезолизумаб. В конкретных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 1200 мг атезолизумаба примерно каждые три недели.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой дурвалумаб. В конкретных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 10 мг/кг дурвалумаба примерно каждые две недели.

В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой авелумаб. В конкретных подвариантах осуществления, способ включает введение пациенту 800 мг авелумаба примерно каждые две недели.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть полезны для лечения рака в комбинации со следующими терапевтическими агентами: пембролизумаб (Keytruda®), абареликс (Plenaxis depot®); альдеслейкин (Prokine®); Альдеслейкин (Proleukin®); Алемтузумаб (Campath®); алитретиноин (Panretin®); аллопуринол (Zyloprim®); альтретамин (Hexalen®); амифостин (Ethyol®); анастрозол (Arimidex®); триоксид мышьяка (Trisenox®); аспарагиназа (Elspar®); азациитидин (Vidaza®); бевакузумаб (Avastin®); капсулы бексаротена (Targretin®); гель бексаротен (Targretin®); блеомицин (Blenoxane®); бортезомиб (Velcade®); бусульфан

внутривенно (Busulfex®); бусульфан перорально (Myleran®); калустерон (Methosarb®); капецитабин (Xeloda®); карбоплатин (Paraplatin®); кармустин (BCNU®, BiCNU®); кармустин (Gliadel®); кармустин с имплантатом Полифепросан 20 (Gliadel Wafer®); целекоксиб (Celebrex®); цетуксимаб (Erbix®); хлорамбуцил (Leukeran®); цисплатин (Platinol®); кладрибин (Leustatin®, 2-CdA®); клофарабин (Clolar®); циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®); циклофосфамид (Cytoxan Injection®); циклофосфамид (Cytoxan Tablet®); цитарабин (Cytosar-U®); липосомальный цитарабин (DepoCyt®); дакарбазин (DTIC-Dome®); дактиномицин, актиномицин D (Cosmegen®); Дарбэпоэтин альфа (Aranesp®); липосомальный даунорубицин (DaunoXome®); даунорубицин, дауномицин (Daunorubicin®); даунорубицин, дауномицин (Cerubidine®); Денилейкин дифтитокс (Ontak®); дексразоксан (Zinecard®); доцетаксел (Taxotere®); доксорубицин (Adnamycin PFS®); доксорубицин (Adriamycin®, Rubex®); доксорубицин (Adriamycin PFS Injection®); липосомальный доксорубицин (Doxil®); дромостанолон пропионат (Dromostanolone®); дромостанолон пропионат (Masterone injection®); раствор Эллиотта В (Elliott's B Solution®); эпирубицин (Ellence®); эпоэтин альфа (epogen®); эрлотиниб (Tarceva®); эстрамустин (Emcyt®); этопозид фосфат (Etoporphos®); этопозид, VP-16 (Vepesid®); экземестан (Aromasin®); Филграстим (Neupogen®); флоксуридин (внутриартериальный) (FUDR®); флударабин (Fludara®); фторурацил, 5-FU (Adrucil®); фулвестрант (Faslodex®); гефитиниб (Iressa®); гемцитабин (Gemzar®); гемтузумаб озогамин (Mylotarg®); гозерелин ацетат (Zoladex Implant®); гозерелин ацетат (Zoladex®); гистрелин ацетат (Histrelin implant®); гидроксимочевина (Hydrea®); ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®); идарубицин (Idamycin®); ифосфамид (IFEX®); иматиниб мезилат (Gleevec®); интерферон альфа 2a (Roferon A®); интерферон альфа-2b (Intron A®); иринотекан (Camptosar®); леналидомид (Revlimid®); летрозол (Femara®); лейковорин (Wellcovorin®, Leucovorin®); лейпролид ацетат (Eligard®); левамизол (Ergamisol®); ломустин, CCNU (CeeBU®); меклоретамин, азотистый иприт (Mustargen®); мегестрол ацетат (Megace®); мелфалан, L-РАМ (Alkeran®); меркаптопурин, 6-МР (Purinethol®); месна (Mesnex®); месна (Mesnex tabs®); метотрексат (Methotrexate®); метоксален (Uvadex®); митомицин С (Mutamycin®); митоган (Lysodren®); митоксантрон (Novantrone®); нандролон фенопропионат (Durabolin-50®); неларабин (Arranon®); Нофетумомаб (Verluma®); Опрелвекин (Neumega®); оксалиплатин (Eloxatin®); паклитаксел (Paxene®); паклитаксел (Taxol®); частицы паклитаксела, связанные с белком (Abraxane®); палифермин (Kepivance®); памидронат (Aredia®); пегадемаза (Adagen (Pegademase Bovine)®); пегаспаргаза (Oncaspar®); пегфилграстим (Neulasta®); пеметрексед динатрий (Alimta®); пентостатин (Nipent®); пипоброман (Vercyte®); пликамицин, митрамицин (Mithracin®); порфимер натрия (Photofrin®); прокарбазин (Matulane®); хинакрин (Atabrine®); расбуриказа (Elitek®); Ритуксимаб (Rituxan®); Ридафоролимус; сарграмостим (Leukine®); Сарграмостим (Prokine®); сорафениб (Nexavar®); стрептозоцин (Zanosar®); сунитиниб малеат (Sutent®); тальк (Sclerosol®); тамоксифен (Nolvadex®); темозоломид (Temodar®); тенипозид, VM-26 (Vumon®); тестолактон (Teslac®); тиогуанин, 6-TG (Thioguanine®); тиотепа (Thioplex®);

топотекан (Nucamtin®); торемифен (Fareston®); тозитумомаб (Bexxar®); тозитумомаб/тозитумомаб I-131 (Bexxar®); Трастузумаб (Herceptin®); третиноин, АТРА (Vesanoid®); Урамустин (Uracil Mustard Capsules®); валрубицин (Valstar®); винбластин (Velban®); винкристин (Oncovin®); винорелбин (Navelbine®); вориностат (Zolinza®) и золедронат (Zometa®) или их фармацевтически приемлемая соль.

#### Способы получения соединений по настоящему изобретению

Следующие примеры предложены для более полного понимания изобретения. Если не указано иное, исходные материалы коммерчески доступны. Они не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению описаны на следующих схемах и примерах. Исходные материалы и промежуточные продукты приобретаются, изготавливаются по известным методикам или как показано другим образом. Некоторые часто применяемые способы получения соединений формулы I также описаны на следующих схемах. В некоторых случаях, порядок проведения стадий реакционных схем может варьироваться, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Для стереоизомеров, энантиомер А относится к более быстрому/раннему элюирующемуся энантиомеру, и энантиомер В относится к более медленному/позже элюирующемуся энантиомеру в точке разделения, и эта номенклатура сохраняется до конца синтетической последовательности для данного энантиомерного ряда независимо от возможности того, что последующие промежуточные и конечные соединения могут иметь одинаковый или противоположный порядок элюирования.

В схемах и примерах синтеза, сокращения и акронимы могут использоваться в следующих значениях, если не указано иное:

АЦН=ацетонитрил

АсОН=уксусная кислота

КДИ=1,1'-карбонилдиимидазол

Сu(ОАс)<sub>2</sub>=ацетат меди

ТДАС=трифторид диэтиламиносеры

ДИЭА=диизопропилэтиламин

ДМФ=диметилформамид

ДМС=диметилсульфид

ДМСО=диметилсульфоксид

ДХЭ=1,2-дихлорэтан

ДХМ=дихлорметан

ДИПЭА=N, N-диизопропилэтиламин

ДФФА=дифенилфосфорилазид

dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

Et=этил

EtOAc=этилацетат

ЭДК=гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

ОФ ВЭЖХ=жидкостная хроматография высокого давления с обращенной фазой  
ч или час=час или часы

ГАТУ=3-оксид гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-  
триазоло[4,5-*b*]пиридиния

Hex=гексан

НОАс=уксусная кислота

ГОбТ=гидроксibenзотриазол

ИПС=изопропанол

Me=метил

мХПБК=мета-хлорпероксибензойная кислота

MgSO<sub>4</sub>=сульфат магния

MP-цианоборгидрид=цианоборгидрид на подложке из макропористого полимера  
кт или КТ=комнатная температура

nBu<sub>4</sub>LI=йодид тетра-*n*-бутиламмония

NBS=N-бромсукцинимид

NCS=N-хлорсукцинимид

NIS=N-йодсукцинимид

PdCl<sub>2</sub>(dppf)=бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

СЖХ=сверхкритическая жидкостная хроматография

ИМ=исходный материал

*t*-Bu-OH=трет-бутиловый спирт

*t*BuBrettPhos=2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-  
бифенил

ТГФ=тетрагидрофуран

ТФК=трифторуксусная кислота

Xrphos=2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

XPhos Pd G2=хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-  
бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

Также, водн. означает водный, ТСХ означает тонкослойную хроматографию; Ts означает тозил; УФ означает ультрафиолет; Вт означает ватты; % масс. означает массовую долю; *x g* означает *is* умноженный на гравитацию; [α]<sub>D</sub> означает специфическое вращение поляризованного света при 589 нм; °С означает градусы Цельсия; % масс./об. означает массовую долю первого агента относительно объема второго агента.

Условия ЖХМС: колонка: SUPELCO Ascentis Express C18 3×100 мм, 2,7 мкм. Система растворителей: А - 0,05% ТФК в воде и В - 0,05% ТФК в ацетонитриле.

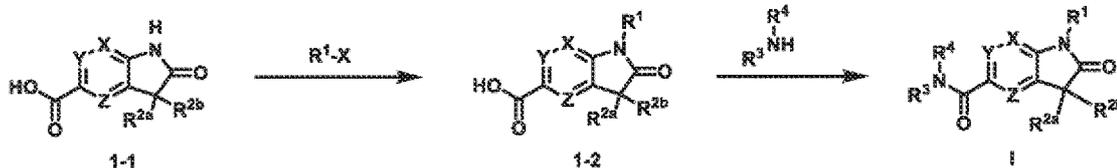
Условия градиента: 10-99% В за 3,5 мин.

### **ОБЩИЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА**

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с приведенными выше конкретными примерами, специалистам в данной области техники будут очевидны многие его альтернативы, модификации и вариации. В некоторых случаях, порядок

проведения стадий реакционных схем может варьироваться, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и вариации не выходят за рамки сути и объема настоящего изобретения.

[Общая схема]



Соединения формулы I получают из 1-1 с  $R^1-X$  через опосредованные медью реакции N-функционализации с применением систем либо Chan-Lam, либо типа Goldberg с получением 1-2. Амидное сочетание 1-2 с подходящими аминами дает соединения формулы (I) как описано на общей схеме. Порядок стадий для некоторых примеров может варьироваться для облегчения синтеза.

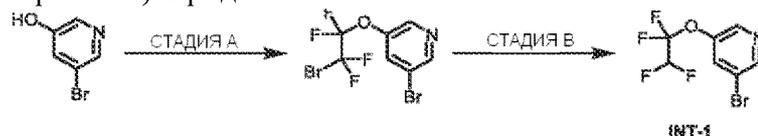
## ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ

### СОЕДИНЕНИЕ-1:

3-бром-5-(1,1,2,2-

тетрафторэтоксипиридин



### СТАДИЯ А: 3-бром-5-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин

К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-3-ола (0,85 г, 4,90 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (3,19 г, 9,79 ммоль) в ДМФ (9,8 мл) добавляют 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтан (0,58 мл, 4,90 ммоль) через шприц, и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $Et_2O$ . Объединенные органические фракции промывают водой и NaCl (насыщ. водн. р-р), сушат над  $MgSO_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-30%  $EtOAc$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=351 [M+1].

### СТАДИЯ В: 3-бром-5-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридина (1,42 г, 4,01 ммоль) в уксусной кислоте (4,0 мл) при  $50^\circ C$  добавляют порошок цинка (0,79 г, 12,04 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ C$  в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют водой, нейтрализуют  $NaHCO_3$  (насыщ. водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над  $MgSO_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента 0-40%  $EtOAc$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=275 [M+1].

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ-2: 3-бром-5-(1,1-дифторэтоксипиридин



Раствор дифторида ксенона (1,69 г, 10,00 ммоль) и 1-(5-бромпиридин-3-ил)этан-1-она (1,00 г, 5,00 ммоль) в ДХМ (16,66 мл) добавляют HF-пиридин (14,86 г, 150 ммоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 18 часов. Реакционную смесь медленно выливают в перемешиваемую смесь  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ. водн. р-р) и льда. Водную фазу экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции промывают  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=238 [M+1].

**ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ-3:** 3-бром-5-(2,2-дифторэтокси)пиридин



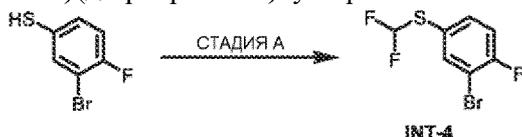
К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-3-ола (0,50 г, 2,87 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,87 г, 5,75 ммоль) в ДМФ (14,4 мл) добавляют 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (380 мкл, 2,87 ммоль) через шприц, и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические фракции промывают водой и  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС=238 [M+1].

**ПРОМЕЖУТОЧНОЕ**

**СОЕДИНЕНИЕ-4:**

(3-бром-4-

фторфенил)(дифторметил)сульфан



К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фторбензолтиола (1,00 г, 4,83 ммоль) и  $\text{KOH}$  (5,42 г, 97 ммоль) в смеси ацетонитрила (24,2 мл) и воды (24,2 мл) добавляют диэтил (бромдифторметил)фосфонат (1,72 мл, 9,66 ммоль) по каплям через шприц при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь оставляют нагреваться до  $20^\circ\text{C}$  естественным путем в течение более 16 часов. Реакционную смесь разбавляют  $\text{Et}_2\text{O}$ , промывают водой и  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением 100% гексана с получением указанного в заголовке соединения.

**ПРОМЕЖУТОЧНОЕ**

**СОЕДИНЕНИЕ-5:**

3-йод-5-(2,2-дифторэтокси)-2-

метилпиридин

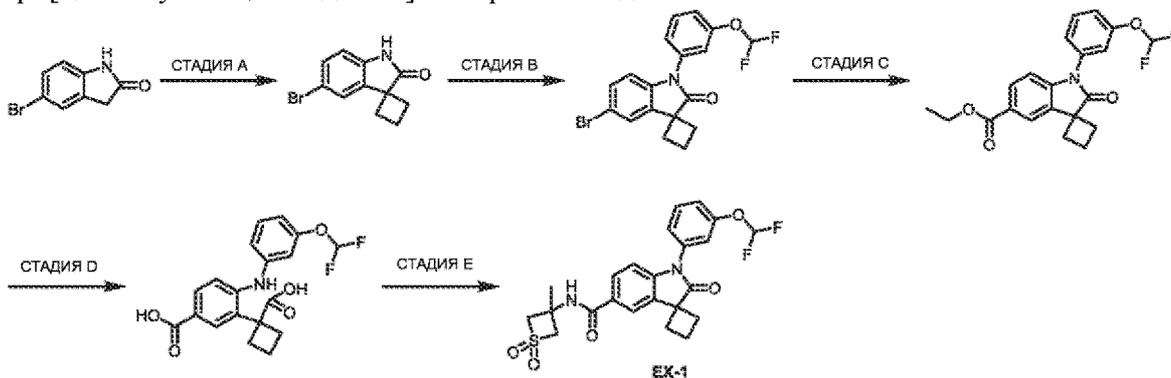


К перемешиваемой смеси йодида натрия (1,40 г, 9,33 ммоль) и CuI (0,044 г, 0,23 ммоль) добавляют 3-бром-5-(2,2-дифторэтокси)-2-метилпиридин (1,18 г, 4,67 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,066 г, 0,47 ммоль) в виде раствора в диоксане (9,3 мл). Реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-30% EtOAc гексан с получением указанного в заголовке соединения.

### ПРИМЕРЫ

Следующие экспериментальные процедуры подробно описывают приготовление конкретных примеров настоящего изобретения. Примеры предназначены только для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего описания.

**ПРИМЕР 1:** 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид



#### СТАДИЯ А: 5'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-он

К раствору 5-броминдолин-2-она (400 мг, 1,89 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляют н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,57 мл, 6,41 ммоль) при -10°C, и реакционную смесь перемешивают при -10°C в течение 0,5 h под N<sub>2</sub>. Затем N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (745 мг, 6,41 ммоль) и 1,3-дийодпропан (0,214 мл, 1,868 ммоль) добавляют к смеси при -10°C под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь медленно нагревают до 25°C и перемешивают в течение 3 ч под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=252 и 254 [M+1].

#### СТАДИЯ В: 5'-бром-1'-(3-(дифторметокси)фенил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-

2'-он

К раствору 5'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-она (120 мг, 0,476 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (132 мг, 0,952 ммоль), N, N'-диметилендиамин (16,78 мг, 0,190 ммоль), 1-бром-3-(дифторметокси)бензол (0,401 мл, 2,86 ммоль) и йодид меди(I) (18,13 мг, 0,095 ммоль) в перчаточной камере. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 14 ч, затем гасят водой и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=394 и 396 [M+1].

**СТАДИЯ С:** этил 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксилат

К раствору 5'-бром-1'-(3-(дифторметокси)фенил)спиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-она (125 мг, 0,317 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют ацетат калия (93 мг, 0,951 ммоль) и  $PdCl_2(dppf)$  (23,20 мг, 0,032 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 14 ч под баллоном CO. Смесь выливают в  $H_2O$  и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=388 [M+1].

**СТАДИЯ D:** 3-(1-карбоксициклобутил)-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)бензойная кислота

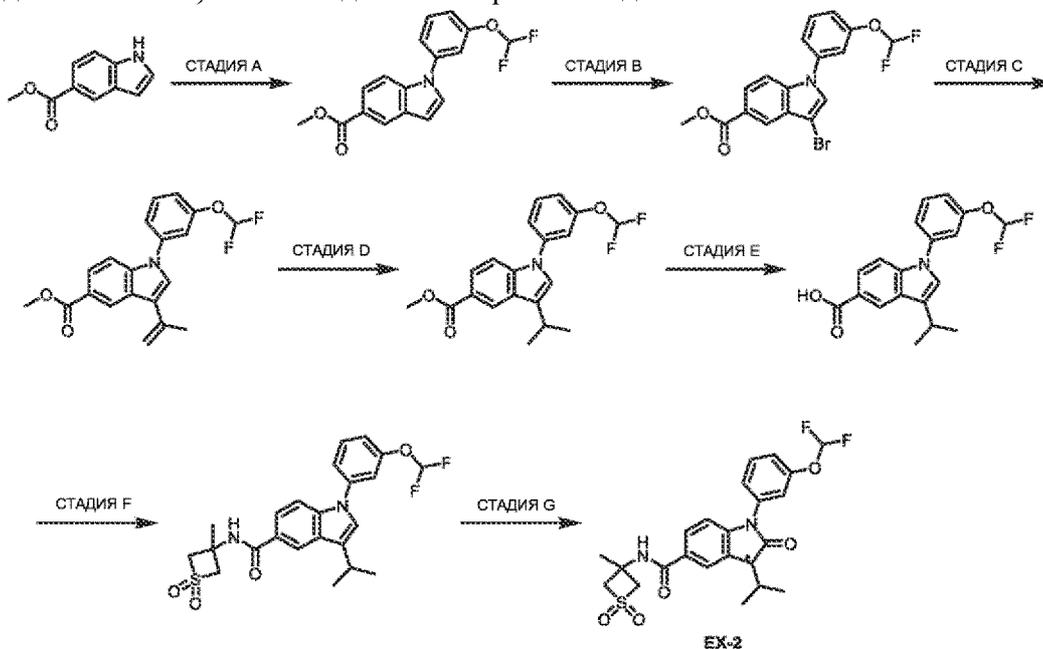
К раствору этил 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксилата (80 мг, 0,207 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (0,4 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (17,33 мг, 0,413 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и растворяют в  $H_2O$ . HCl (1N в воде) добавляют к смеси до pH=4. Затем, смесь экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=378 [M+1].

**СТАДИЯ E:** 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид

К раствору 3-(1-карбоксициклобутил)-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)бензойной кислоты (20 мг, 0,053 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (0,046 мл, 0,265 ммоль) и ГАТУ (30,2 мг, 0,080 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Затем, 3-амино-3-метилтиэтан 1,1-диоксид (9,31 мг, 0,069 ммоль) добавляют к смеси. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% ТФК модификатором) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ/МС=477 [M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ )  $\delta$  8,05 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,49-7,62 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,20 (дд,  $J=1,6, 4,0$  Гц, 2H), 6,36-6,91 (м, 3H), 4,62 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 4,12-4,29 (м, 2H), 2,73-2,85 (м, 2H), 2,32-2,52 (м, 4H), 1,94 (с, 3H). DGAT2  $\text{IC}_{50}$  человека=65,4 нМ

**ПРИМЕР 2:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-5-карбоксилат

К раствору 1-бром-3-(дифторметокси)бензола (50 мг, 0,224 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляют метил 1H-индол-5-карбоксилат (47,1 мг, 0,269 ммоль), трехосновный фосфат калия (143 мг, 0,673 ммоль), йодид меди(I) (4,27 мг, 0,022 ммоль) и N,N'-диметилендиамин (3,95 мг, 0,045 ммоль) при 28°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч, затем выливают в  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=318 [M+1].

**СТАДИЯ В:** метил 3-бром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-5-карбоксилат

К раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-5-карбоксилата (70 мг, 0,221 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляют NBS (43,2 мг, 0,243 ммоль) при 28°C. Смесь перемешивают при 28°C в течение 1 ч, затем выливают в  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=396 [M+1].

**СТАДИЯ С:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилат

К раствору метил 3-бром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-5-карбоксилата (70 мг, 0,177 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (73,3 мг, 0,530 ммоль), изопропилтрифторборат калия (39,2 мг, 0,265 ммоль) и  $PdCl_2(dppf)$  (12,93 мг, 0,018 ммоль) при 28°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь выливают в  $H_2O$ , осадок фильтруют, затем осадок растворяют в этилацетате и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=358 [M+1].

**СТАДИЯ D:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилат

Смесь метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилата (53 мг, 0,148 ммоль) и влажного Pd/C (15,78 мг, 0,148 ммоль, 10%) в MeOH (5 мл) перемешивают при 28°C под 15 ф/кв.д  $H_2$  в течение 1 ч. Смесь фильтруют через ЦЕЛИТ и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=360 [M+1].

**СТАДИЯ E:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновая кислота

К раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоксилата (35 мг, 0,097 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляют триметилсиланолат калия (37,5 мг, 0,292 ммоль) при 28°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч, затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=346 [M+1].

**СТАДИЯ F:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид

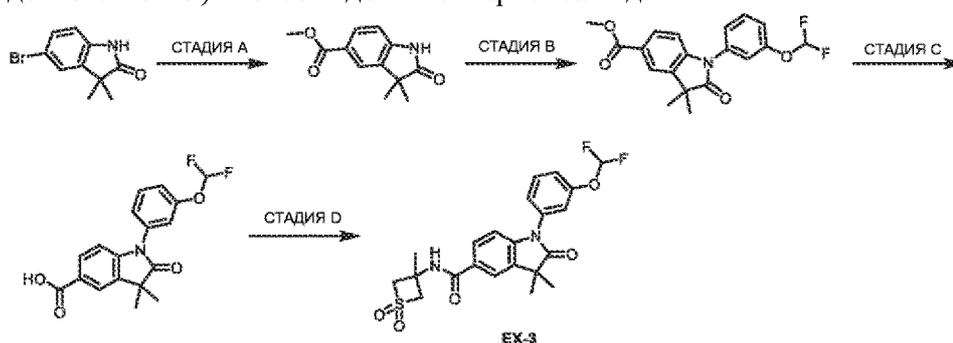
К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,058 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют ДИЭА (0,030 мл, 0,174 ммоль) и ГАТУ (26,4 мг, 0,069 ммоль) при 28°C. Смесь перемешивают при 28°C в течение 5 минут, затем добавляют 1,1-диоксид 3-амино-3-метилтиетана (9,39 мг, 0,069 ммоль). Смесь перемешивают при 28°C в течение еще 10 минут, затем выливают в  $H_2O$  и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=463 [M+1].

**СТАДИЯ G:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (15 мг, 0,032 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) добавляют NCS (4,76 мг, 0,036 ммоль) при 26°C. Смесь перемешивают при 26°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют и остаток растворяют в HOAc (1 мл) и  $H_3PO_4$  (0,25 мл). Смесь

перемешивают при 100°C в течение 1,5 ч, затем концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенную смесь очищают масс-запушенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% ТФК модификатором) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ 7,89 (с, 1H), 7,78 (дд, J1=8,3 Гц, J2=1,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J1=8,2 Гц, J2=2,1 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,70-7,12 (м, 2H), 4,56 (шд, J=14,4 Гц, 2H), 4,20 (шд, J=14,9 Гц, 2H), 3,70 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,46-2,65 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=1093 нМ

**ПРИМЕР 3:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** метил 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксилат

К раствору 5-бром-3,3-диметилиндолин-2-онf (700 мг, 2,92 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют ТЭА (1,219 мл, 8,75 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (320 мг, 0,437 ммоль) в атмосфере аргона при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в атмосфере CO (50 ф/кв.д) в течение 15 ч. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Смесь выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=220 [M+1].

**СТАДИЯ В:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксилат

К раствору метил 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксилата (40 мг, 0,182 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (5,19 мг, 0,036 ммоль), карбонат калия (76 мг, 0,547 ммоль), йодид меди(I) (3,47 мг, 0,018 ммоль) и 1-бром-3-(дифторметокси)бензол (40,7 мг, 0,182 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивают при 100°C в течение 15 ч, затем выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=362 [M+1].

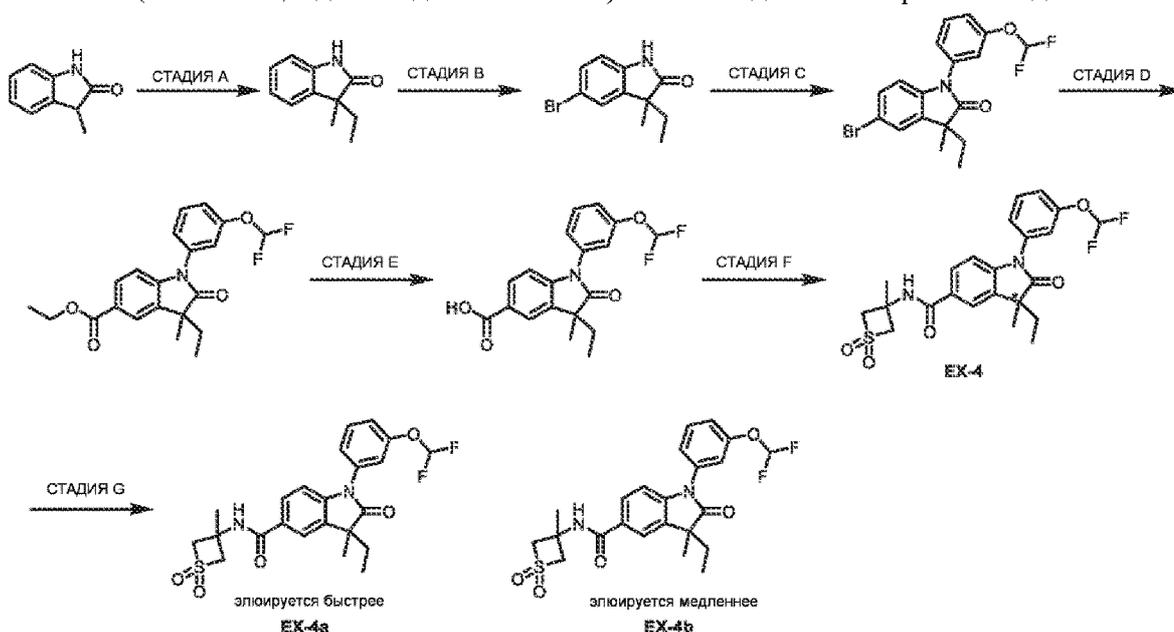
**СТАДИЯ С:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота

К раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксилата (90 мг, 0,249 ммоль) в MeOH (2 мл)/воде (0,5 мл) добавляют LiOH·H<sub>2</sub>O (23,86 мг, 0,996 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. HCl (1N в воде) добавляют до pH=4. Затем, смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=348 [M+1].

**СТАДИЯ D:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (40 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ГАТУ (52,5 мг, 0,138 ммоль) и ДИЭА (0,060 мл, 0,346 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 10 мин, затем 1,1-диоксид 3-амино-3-метилтиетана (18,68 мг, 0,138 ммоль) добавляют при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч, затем выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=465 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ОЧИЩАЮТ ФЛЭШ-ХРОМАТОГРАФИЕЙ НА СИЛИКАГЕЛЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГРАДИЕНТА-d4) δ 7,94 (д, J=1,53 Гц, 1H), 7,82 (дд, J1=8,32 Гц, J2=1,75 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,01 Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 3H), 6,76-7,13 (м, 2H), 4,61 (шд, J=14,50 Гц, 2H), 4,21-4,29 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,54 (с, 6H). Human DGAT2 IC<sub>50</sub>=29,3 нМ

**ПРИМЕР 4a и 4b** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид и 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А: 3-этил-3-метилиндолин-2-он**

К смеси 3-метилиндолин-2-она (300 мг, 2,038 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (711 мг, 6,12 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляют н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 1,794 мл, 4,48 ммоль) при -78°C и реакцию смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч под N<sub>2</sub>. Затем, раствор йодэтана (477 мг, 3,06 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют к смеси при -78°C под N<sub>2</sub>. Реакцию медленно нагревают до -20°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=176 [M+1].

**СТАДИЯ В: 5-бром-3-этил-3-метилиндолин-2-он**

К раствору 3-этил-3-метилиндолин-2-она (100 мг, 0,571 ммоль) в HOAc (10 мл) добавляют Br<sub>2</sub> (0,035 мл, 0,685 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч под баллоном N<sub>2</sub>. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и разбавляют водой и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=254 и 256 [M+1].

**СТАДИЯ С: 5-бром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метилиндолин-2-он**

К раствору 5-бром-3-этил-3-метилиндолин-2-она (50 мг, 0,197 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54,4 мг, 0,394 ммоль), N,N'-диметилэтилендиамин (6,94 мг, 0,079 ммоль), 1-бром-3-(дифторметокси)бензол (0,193 мл, 1,377 ммоль) и йодид меди(I) (7,49 мг, 0,039 ммоль) в перчаточной камере. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 13 ч, затем выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=396 и 398 [M+1].

**СТАДИЯ D: этил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-2-оксоиндолин-5-карбоксилат**

К раствору 5-бром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метилиндолин-2-она (50 мг, 0,126 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют ацетат калия (37,2 мг, 0,379 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,23 мг, 0,013 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 13 ч под баллоном CO. ЖХМС показала полное потребление исходного материала. Смесь выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ/МС=390 [M+1].

**СТАДИЯ Е:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота

К раствору этил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-2-оксоиндолин-5-карбоксилата (40 мг, 0,103 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (8,62 мг, 0,205 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч, концентрируют при пониженном давлении и растворяют в H<sub>2</sub>O. HCl (1N в воде) добавляют к смеси до pH=4. Затем смесь экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=362 [M+1].

**СТАДИЯ F:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

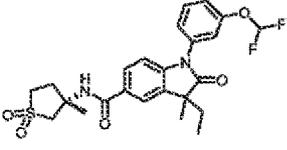
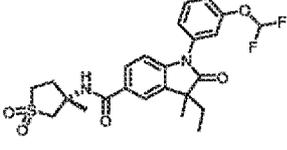
К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (37 мг, 0,102 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (0,089 мл, 0,512 ммоль) и ГАТУ (58,4 мг, 0,154 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Затем, добавляют 1,1-диоксид 3-амино-3-метилтиетана (18,00 мг, 0,133 ммоль), и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% ТФК модификатором) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=479 [M+1].

**СТАДИЯ G:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид и 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

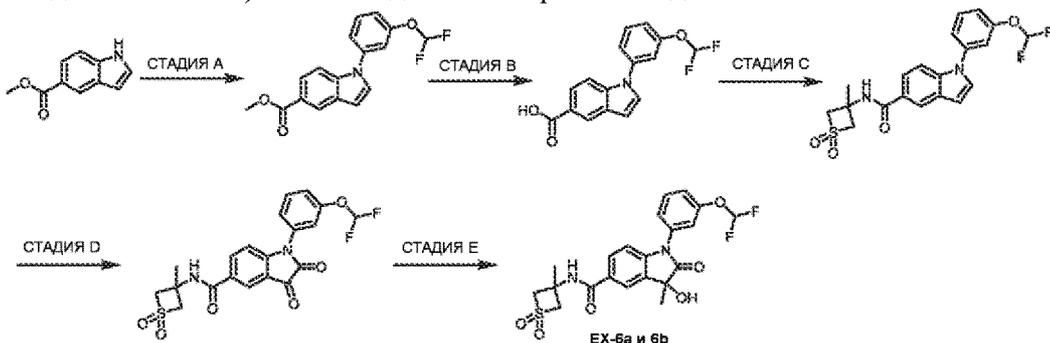
Смесь двух стереоизомеров 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (50 мг, 0,104 ммоль) очищают хиральной СЖХ (IC-H колонка, 40%/60% этанол/CO<sub>2</sub>) с получением изомера **EX-4a** (элюируется быстрее). ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,37-6,78 (м, 2H), 4,60 (д, J=14,8 Гц, 2H), 4,20 (д, J=14,8 Гц, 2H), 2,00-2,16 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 0,69 (т, J=7,2 Гц, 3H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=1103 нМ. Изомер **EX-4b** (элюируется медленнее). ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,38-6,77 (м, 2H), 4,60 (шд, J=14,8 Гц, 2H), 4,20 (д, J=14,8 Гц, 2H), 2,01-2,13 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 0,69 (т, J=7,2 Гц, 3H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека =104 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в Примере 4 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуют ЖХ/МС.

| Приме<br>р | Структура | Наименование | ЖХМ<br>С | DGAT2<br>IC <sub>50</sub> |
|------------|-----------|--------------|----------|---------------------------|
|            |           |              |          |                           |

|    |  |   | [M+1] | человека<br>(нМ) |
|----|--|---|-------|------------------|
| 5a |   | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид и 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (элюируется быстрее на колонке IC-H, 40%/60% этанол/CO <sub>2</sub> )   | 493   | 2219             |
| 5b |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид и 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (элюируется медленнее на колонке IC-H, 40%/60% этанол/CO <sub>2</sub> ) | 493   | 274              |

**ПРИМЕР 6a и 6b:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А: метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1Н-индол-5-карбоксилат**

К раствору метил 1Н-индол-5-карбоксилата (500 мг, 2,85 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляют 1-бром-3-(дифторметокси)бензол (1910 мг, 8,56 ммоль), йодид меди(I) (54,4 мг, 0,285 ммоль),  $K_2CO_3$  (789 мг, 5,71 ммоль) и (1R,2R)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (81 мг, 0,571 ммоль) в перчаточной камере. Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что желаемый продукт образован. Смесь выливают в  $H_2O$  и экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=318 [M+1].

**СТАДИЯ В: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота**

Моногидрат гидроксида лития (800 мг, 19,06 ммоль) добавляют к смеси метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1Н-индол-5-карбоксилата (1 г, 3,15 ммоль) в MeOH (10 мл), ТГФ (3,00 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 13 ч. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. HCl (1N в воде) добавляют к смеси до pH=4 и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

**СТАДИЯ С: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1Н-индол-5-карбоксамид**

Дигидрохлорид 1,1-диоксида 3-амино-3-метилтиетана (0,91 г, 4,37 ммоль) добавляют к смеси 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (0,95 г, 3,13 ммоль), ГАТУ (1,78 г, 4,68 ммоль) и ДИЭА (2,2 мл, 12,60 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Смесь выливают в  $H_2O$  и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=421 [M+1].

**СТАДИЯ D: 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2,3-диоксииндолин-5-карбоксамид**

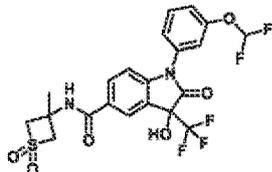
К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1Н-индол-5-карбоксамида (900 мг, 2,141 ммоль) в ацетоне (8 мл)/уксусной кислоте (6 мл)/воде (3 мл) добавляют оксид хрома(VI) (856 мг, 8,56 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Реакцию выливают в насыщ.  $NH_4Cl$  и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $Na_2SO_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением

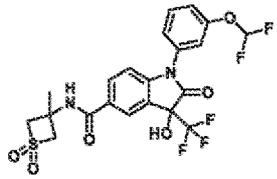
указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=451 [M+1].

**СТАДИЯ Е:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

Смесь 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2,3-диоксоиндолин-5-карбоксамид (0,8 г, 1,776 ммоль) и бромида лития (0,31 г, 3,57 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждают до  $-70^{\circ}\text{C}$  и обрабатывают бромидом метилмагния (1,8 мл, 3,60 ммоль) и перемешивают при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч под  $\text{N}_2$ . ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Реакцию выливают в насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% ТФК модификатором) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. ЖХ/МС=467 [M+1]. Смесь двух стереоизомеров очищают хиральной СЖХ (Колонка DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 30 мм × 10 мкм), условие 0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH). **EX-6a** (элюируется быстрее): ЖХ/МС=467 [M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (д, J=1,47 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,47, 8,31 Гц, 1H), 7,58-7,67 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 3H), 6,72-7,13 (м, 2H), 4,57-4,98 (м, 2H), 4,22-4,65 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,66 (с, 3H). DGAT2 IC50 человека=3933 нМ. **EX-6b** (элюируемый медленнее): ЖХ/МС=467 [M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,71, 8,56 Гц, 1H), 7,58-7,66 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 3H), 6,72-7,13 (м, 2H), 4,57-4,86 (м, 2H), 4,22-4,53 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,66 (с, 3H). DGAT2 IC50 человека=290 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 6 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование  | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|---|-------------------|---|
| 7a     |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-5-карбоксамид (Колонка DAICEL CHIRALCEL OD, 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH, элюируемый медленнее) | 521               | 484   |

|    |   |  |     |      |
|----|---|--|-----|------|
| 7b |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксо-3-(трифторметил)индолин-5-карбоксамид (DAICEL CHIRALCEL OD, условие 0,1% NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O MeOH, элюируется быстрее) | 521 | 2950 |
|----|---|--|-----|------|

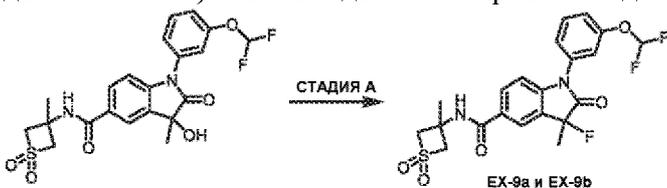
**ПРИМЕР 8:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

Триэтилсилан (1,3 г, 11,18 ммоль) добавляют к раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (130 мг, 0,279 ммоль) в ТФК (3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 13 ч. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Реакцию выливают в насыщ. NH<sub>4</sub>Cl и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% ТФК модификатором) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФК. ЖХ/МС=451 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,92 (с, 1H), 7,81 (шд, J=8,24 Гц, 1H), 7,64 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,35 (шд, J=7,93 Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,78-7,11 (м, 2H), 4,58-4,60 (м, 2H), 4,23-4,27 (м, 2H), 4,12 (кв, J=7,12 Гц, 1H), 3,80 (кв, J=7,58 Гц, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,61 (д, J=7,63 Гц, 3H). DGAT2 IC50 человека=2730 нМ

**ПРИМЕР 9а и 9б:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-фтор-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

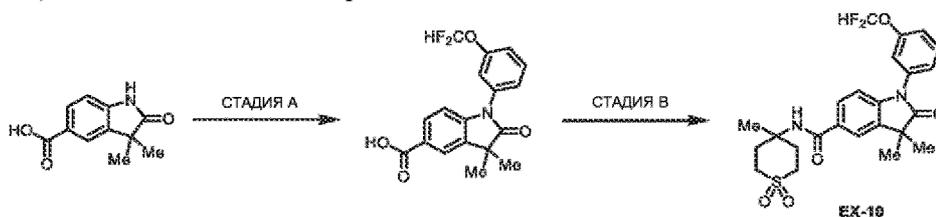


**СТАДИЯ А:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-фтор-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-

диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (100 мг, 0,214 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляют ТДАС (0,115 мл, 0,870 ммоль) при 0°C, реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч под N<sub>2</sub>. ЖХМС показала, что желаемый продукт образован. Реакцию выливают в насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и затем экстрагируют ДХМ (x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=469 [M+1]. Рацемическую смесь очищают хиральной СЖХ (IC-H колонка, 40%/60% этанол/CO<sub>2</sub>). **EX-9a** (элюируется быстрее): ЖХ/МС=469 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,11 (т, J=1,76 Гц, 1H), 7,93 (тд, J=1,71, 8,31 Гц, 1H), 7,58-7,72 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 6,73-7,14 (м, 2H), 4,58 (шд, J=14,48 Гц, 2H), 4,17-4,27 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 3H), 1,83 (с, 3H). Nu DGAT2 IC<sub>50</sub>=339 нМ. **EX-9b** (элюируемый медленнее): ЖХ/МС=469 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,11 (т, J=1,76 Гц, 1H), 7,93 (тд, J=1,76, 8,22 Гц, 1H), 7,60-7,68 (м, 1H), 7,35 (дд, J=0,98, 8,80 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 6,73-7,14 (м, 2H), 4,58 (шд, J=14,48 Гц, 2H), 4,18-4,26 (м, 2H), 1,85-1,93 (м, 3H), 1,83 (с, 3H). Nu DGAT2 IC<sub>50</sub>=169 нМ.

**ПРИМЕР 10:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота

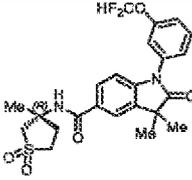
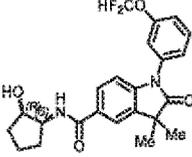
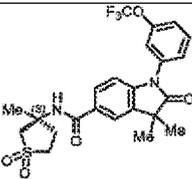
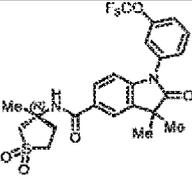
К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,4 ммоль), 1-(дифторметокси)-3-йодбензола (9,9 г, 36,5 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,69 г, 4,9 ммоль) и карбоната калия (10,1 г, 73,1 ммоль) в ацетонитриле (48,7 мл), который барботируют азотом в течение 10 минут добавляют CuI (0,46 г, 2,44 ммоль). Толстостенный сосуд под давлением герметично закрывают и нагревают до 95°C в течение 18 часов. Реакцию разбавляют водой, подкисляют HCl (1M водн. р-р.) и перемешивают в течение 45 минут. Полученный коричневый раствор экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) и абсорбируют всухую на SiO<sub>2</sub>. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения ЖХ/МС=348 [M+1].

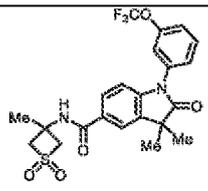
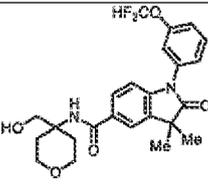
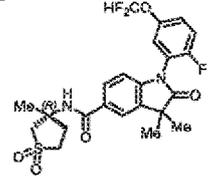
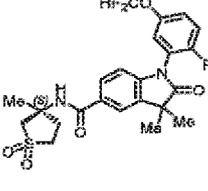
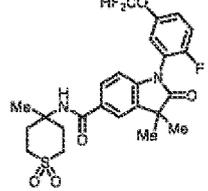
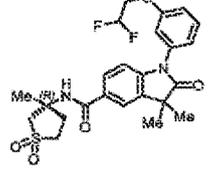
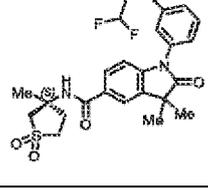
**СТАДИЯ В:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид

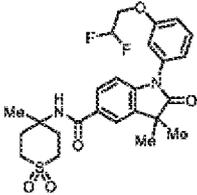
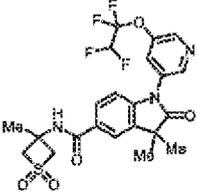
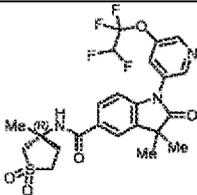
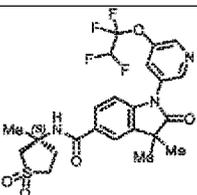
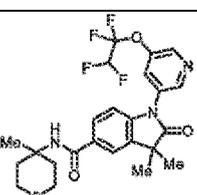
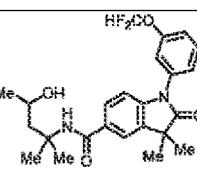
К перемешиваемому раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,14 ммоль), 1,1-диоксида 4-амино-4-

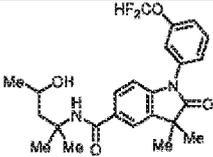
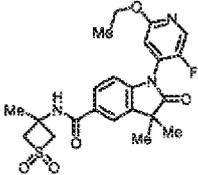
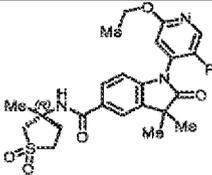
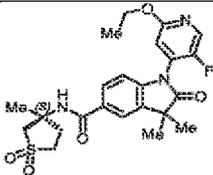
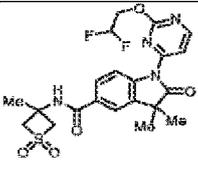
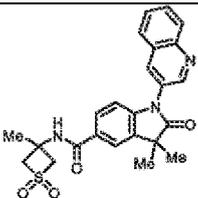
метилтетрагидро-2H-тиопирана (23,5 мг, 0,14 ммоль) и основания Хюнига (75 мкл, 0,43 ммоль) в ДМФ (1440 мкл) добавляют ГАТУ (57,5 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов, разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислотой-модификатором) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=493 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,60 (т, J=73,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,23-3,15 (м, 2H), 3,03 (д, J=14,2 Гц, 2H), 2,82 (д, J=15,0 Гц, 2H), 2,42-2,33 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека =39 нМ

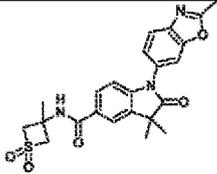
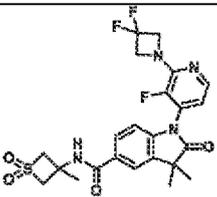
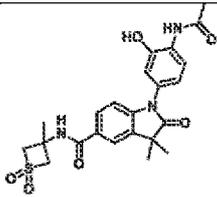
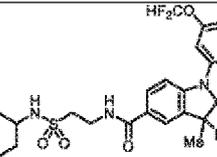
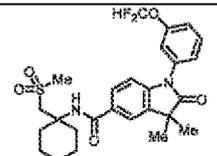
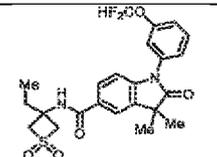
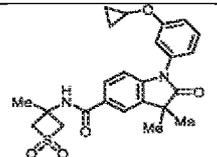
С применением методик, аналогичных описанным в примере 10 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

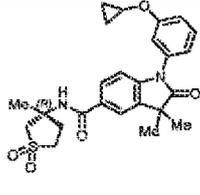
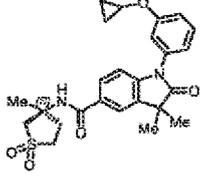
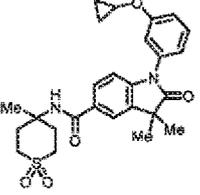
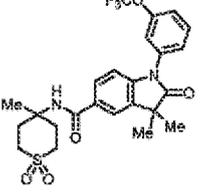
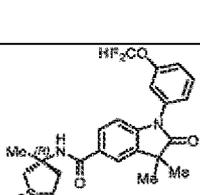
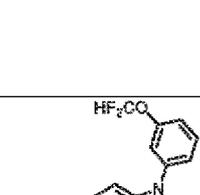
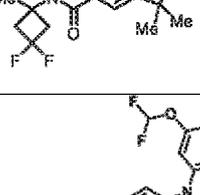
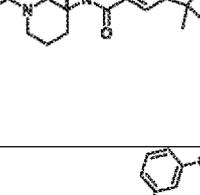
| Пример | Структура   | Наименование  | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|---|-------------------|---|
| 11     |   | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 479               | 42  |
| 12     |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид         | 431               | 507,6   |
| 13     |  | 3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид   | 497               | 229   |
| 14     |  | 3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индо                    | 497               | 98  |

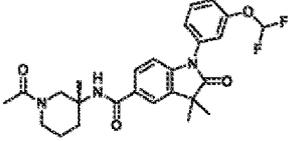
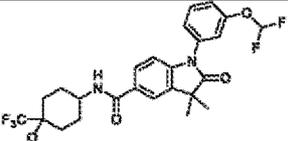
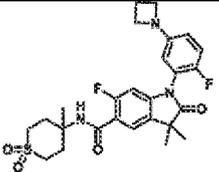
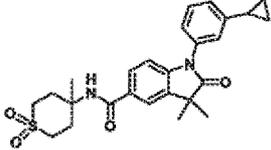
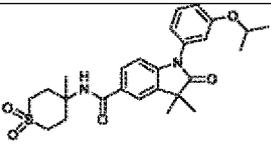
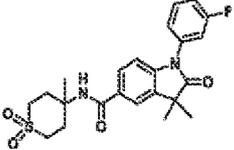
|    |   |   |     |      |
|----|---|---|-----|------|
|    |   | лин-5-карбоксамид   |     |      |
| 15 |    | 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид              | 483 | 105  |
| 16 |    | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид       | 461 | 1452 |
| 17 |    | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 497 | 13   |
| 18 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 497 | 50   |
| 19 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид        | 511 | 13   |
| 20 |  | 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид      | 493 | 12   |
| 21 |  | 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид      | 493 | 35   |

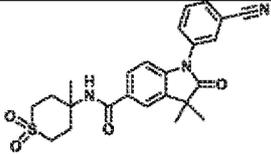
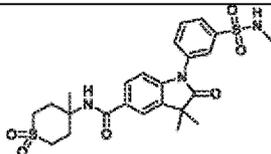
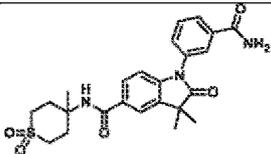
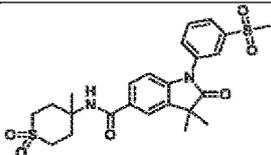
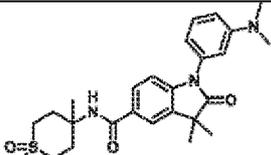
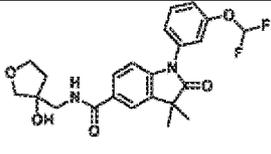
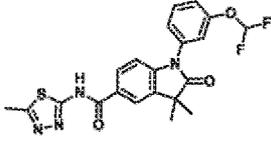
|     |   |  |     |      |
|-----|---|--|-----|------|
|     |   | диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид   |     |      |
| 22  |    | 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид                            | 507 | 16   |
| 23  |    | 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид               | 516 | 9,2  |
| 24  |   | 3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид          | 530 | 14   |
| 25  |  | 3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид          | 530 | 28   |
| 26  |  | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид                 | 544 | 1,0  |
| 27a |  | 1-[3-(диформетокси)фенил]-N-(3-гидрокси-1,1-диметил-бутил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид<br>(элюируется быстрее в ОJ-H) | 447 | 1380 |

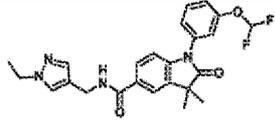
|     |   |   |     |       |
|-----|---|---|-----|-------|
|     |   | (2×25 см), 10% iPrOH/CO <sub>2</sub> )  |     |       |
| 27b |    | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-гидрокси-1,1-диметилбутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид<br>(элюируемый медленнее в ОJ-H (2×25 см), 10% iPrOH/CO <sub>2</sub> ) | 447 | 99    |
| 28  |    | 1-(2-этоксифтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид   | 462 | 52    |
| 29  |   | 1-(2-этоксифтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид  | 476 | 56    |
| 30  |  | 1-(2-этоксифтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид  | 476 | 53    |
| 31  |  | 1-[2-(2,2-дифторэтоксипиримидин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид  | 481 | >1000 |
| 32  |  | 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-1-(3-хинолил)индолин-5-карбоксамид  | 450 | >1000 |

|    |   |  |     |        |
|----|---|--|-----|--------|
| 33 |    | 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                    | 454 | 2751   |
| 34 |    | 1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 509 | 547,7  |
| 35 |    | 1-(4-ацетамино-3-гидроксифенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                    | 472 | >10000 |
| 36 |   | N-[2-(циклогексилсульфамоил)этил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                           | 536 | 95,3   |
| 37 |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[1-(метилсульфонилметил)циклогексил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                      | 521 | 74     |
| 38 |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-этил-1,1-диоксо-тиэтан-3-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                           | 479 | 17     |
| 39 |  | 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                          | 455 | 15     |

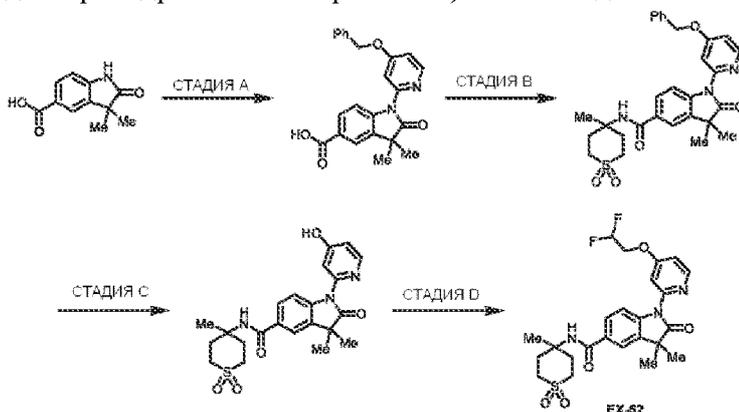
|    |   |   |     |        |
|----|---|---|-----|--------|
| 40 |    | 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид         | 467 | 22     |
| 41 |    | 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид         | 467 | 67     |
| 42 |    | 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид                | 483 | 11     |
| 43 |   | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид                | 511 | 38     |
| 44 |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид       | 479 | 168    |
| 45 |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид               | 451 | 1062   |
| 46 |  | (R)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 508 | 24,2   |
| 47 |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин                                       | 522 | >10000 |

|    |   |  |     |      |
|----|---|--|-----|------|
|    |   | -3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид   |     |      |
| 48 |    | (R)-N-(1-ацетил-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                            | 486 | 4149 |
| 49 |    | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                         | 527 | 407  |
| 50 |    | 1-(5-(азетидин-1-ил)-2-фторфенил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 519 | 99   |
| 51 |  | 1-(3-циклопропилфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                   | 467 | 85   |
| 52 |  | 1-(3-изопропоксифенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                   | 485 | 123  |
| 53 |  | 1-(3-фторфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                          | 445 | 4051 |

|    |   |  |     |       |
|----|---|--|-----|-------|
| 54 |    | 1-(3-цианофенил)-3,3-<br>диметил-N-(4-метил-1,1-<br>диоксидотетрагидро-2Н-<br>тиопиран-4-ил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид               | 452 | 2551  |
| 55 |    | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-<br>диоксидотетрагидро-2Н-<br>тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-<br>метилсульфамоил)фенил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид | 520 | >9990 |
| 56 |    | 1-(3-карбамоилфенил)-3,3-<br>диметил-N-(4-метил-1,1-<br>диоксидотетрагидро-2Н-<br>тиопиран-4-ил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид           | 470 | >9990 |
| 57 |   | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-<br>диоксидотетрагидро-2Н-<br>тиопиран-4-ил)-1-(3-<br>(метилсульфонил)фенил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид    | 505 | >9990 |
| 58 |  | 1-(3-(диметиламино)фенил)-<br>3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-<br>диоксидотетрагидро-2Н-<br>тиопиран-4-ил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид      | 470 | 1795  |
| 59 |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-<br>N-((3-<br>гидрокситетрагидрофуран-3-<br>ил)метил)-3,3-диметил-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид               | 447 | >9990 |
| 60 |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-<br>3,3-диметил-N-(5-метил-<br>1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид                            | 445 | >9990 |

|    |   |  |     |       |
|----|---|--|-----|-------|
| 61 |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-<br>N-((1-этил-1H-пиразол-4-<br>ил)метил)-3,3-диметил-2-<br>оксоиндолин-5-карбоксамид | 455 | >9990 |
|----|---|--|-----|-------|

**Пример 62:** 1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А 1:** 1-(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота

К перемешиваемой смеси 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (1000 мг, 4,87 ммоль), CuI (464 мг, 2,436 ммоль), карбоната калия (2020 мг, 14,62 ммоль), 4-(бензилокси)-2-бромпиридина (3861 мг, 14,62 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (693 мг, 4,87 ммоль) под азотом добавляют ацетонитрил (9,7 мл) и полученный раствор нагревают до 90°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляют ДХМ, выливают в HCl (1M водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют через слой диоксида кремния и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=389 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 1-(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (932 мг, 2,4 ммоль), ДИЭА (1,0 мл, 6,00 ммоль) и гидрохлорида 1,1-диоксида 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопирана (503 мг, 2,52 ммоль) в ДМФ (24 мл) добавляют ГАТУ (958 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляют водой, и осадок собирают фильтрацией. Восстановленное твердое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=534 [M+1].

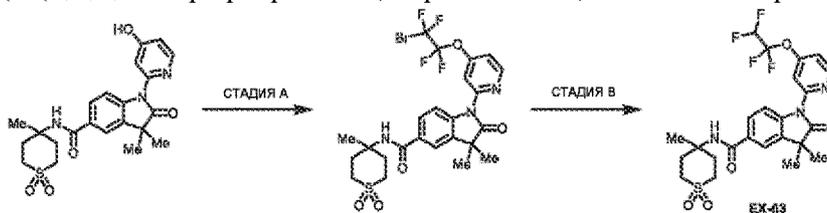
**СТАДИЯ С:** 1-(4-гидроксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (0,96 г, 1,80 ммоль) в этаноле (18,03 мл) под азотом добавляют триэтилсилан (2,88 мл, 18,03 ммоль) по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч и барботируют аргоном в течение 5 минут, разбавляют дихлорметаном и фильтруют через целит. Растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое используют без дальнейшей очистки. ЖХ/МС=444 [M+1].

**СТАДИЯ D:** 1-(4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(4-гидроксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (155 мг, 0,35 ммоль) и карбоната цезия (228 мг, 0,70 ммоль) в ДМФ (1,7 мл) добавляют 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (46,0 мкл, 0,35 ммоль), и реакцию перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенную реакционную смесь очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=508 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,62-6,32 (м, 1H), 4,53 (тд, J=14,7, 3,2 Гц, 2H), 3,18 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,06 (д, J=13,8 Гц, 2H), 2,80 (д, J=14,5 Гц, 2H), 2,02 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,52-1,37 (м, 9H). DGAT2 IC50 человека=61 нМ.

**Пример 63:** 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ A:** 1-(4-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

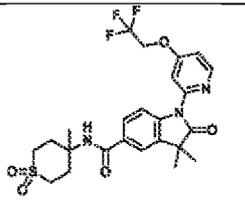
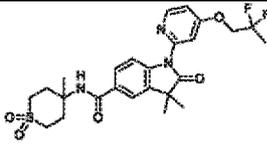
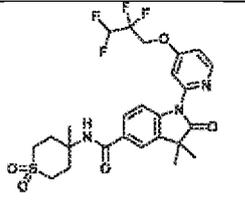
К перемешиваемому раствору 1-(4-гидроксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (919 мг, 2,07 ммоль) и карбоната цезия (1,35 г, 4,14 ммоль) в ДМСО (10,4 мл) добавляют 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрафторэтан (808 мг, 3,11 ммоль). Реакцию нагревают до 60°C в течение 16 ч. После охлаждения смеси, растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=624 [M+2]

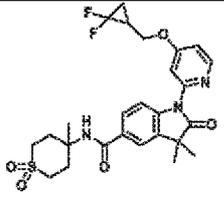
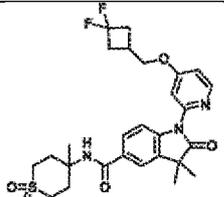
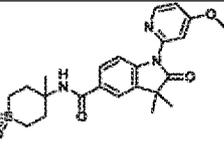
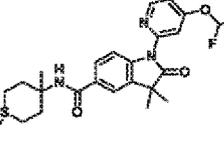
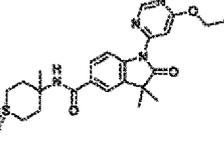
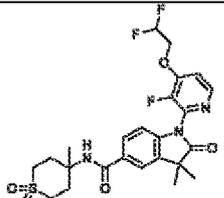
**СТАДИЯ B:** 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид

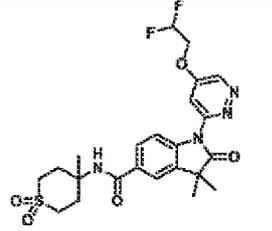
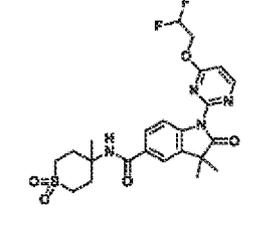
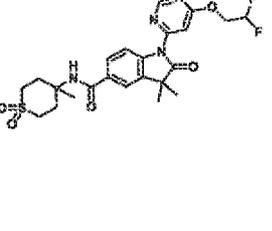
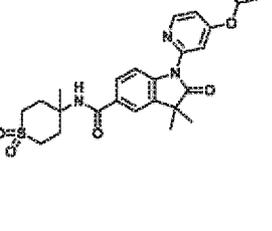
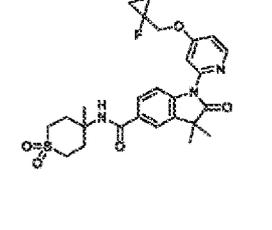
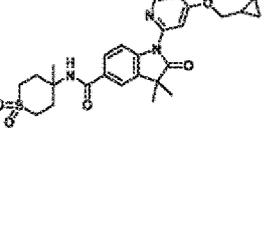
Неочищенный 1-(4-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид растворяют АсОН (10 мл). Добавляют цинк (677 мг, 10,36 ммоль), и реакционную смесь

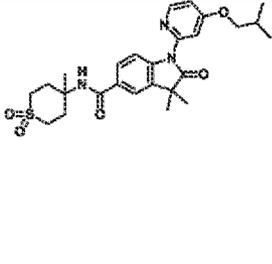
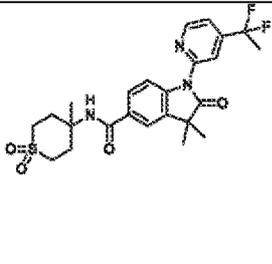
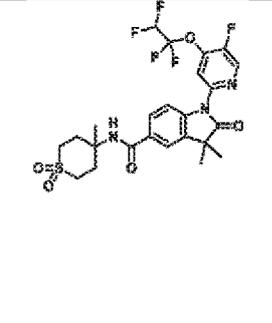
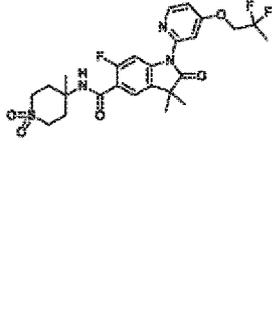
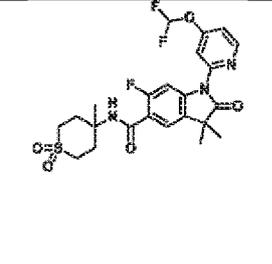
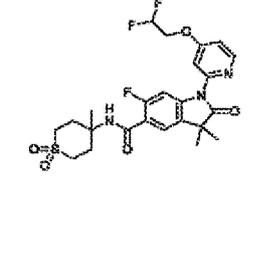
нагревают до 60°C в течение десяти минут. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют 6:1 Et<sub>2</sub>O/ДХМ. Объединенные органические фракции промывают NaCl (насыщ. водн. р-р), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (EX-63). ЖХ/МС=544[M=1] <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,43 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,06-6,80 (м, 1H), 3,19 (т, J=12,1 Гц, 2H), 3,06 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,80 (д, J=14,5 Гц, 2H), 2,03 (т, J=12,2 Гц, 2H), 1,51-1,41 (м, 9H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=0,8 нМ.

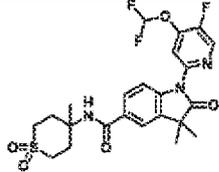
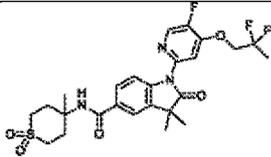
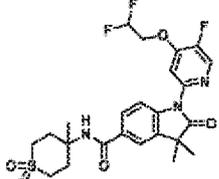
С применением методик, аналогичных описанным в примере 63 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование  | ЖХМС<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|---|---------------|---|
| 64     |   | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид        | 526           | 72  |
| 65     |  | 1-(4-(2,2-дифторпропокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид        | 522           | 80  |
| 66     |  | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид | 558           | 184   |

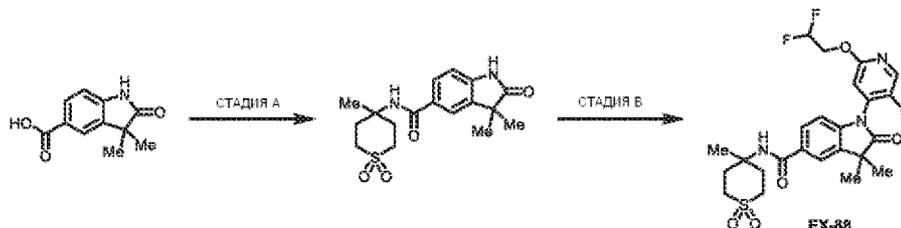
|    |   |  |     |      |
|----|---|--|-----|------|
| 67 |    | 1-(4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 534 | 594  |
| 68 |    | 1-(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид  | 548 | 196  |
| 69 |    | 1-(4-циклопропокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                   | 484 | 157  |
| 70 |  | 1-(4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                  | 494 | 279  |
| 71 |  | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(6-(2,2,2-трифторметокси)пиримидин-4-ил)индолин-5-карбоксамид         | 527 | 20,4 |
| 72 |  | 1-(4-(2,2-дифторэтокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид        | 526 | 821  |

|    |   |  |     |     |
|----|---|--|-----|-----|
| 73 |    | 1-(5-(2,2-дифторэтокси)пиридазин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид       | 509 | 41  |
| 74 |    | 1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид       | 509 | 450 |
| 75 |   | 1-(6-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид       | 509 | 113 |
| 76 |  | 1-(4-изопропоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                | 486 | 157 |
| 77 |  | 1-(4-((1-фторциклопропил)метокси)пирин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 516 | 192 |
| 78 |  | 1-(4-(циклопропилметокси)пирин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид         | 498 | 29  |

|    |   |   |     |      |
|----|---|---|-----|------|
| 79 |    | 1-(4-изобутоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                      | 500 | 45   |
| 80 |    | 1-(4-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                | 492 | 2060 |
| 81 |   | 1-(5-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 562 | 3,2  |
| 82 |  | 1-(4-(2,2-дифторпропокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид     | 540 | 24   |
| 83 |  | 1-(4-(диформетокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид           | 512 | 155  |
| 84 |  | 1-(4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид        | 526 | 82   |

|    |   |   |     |     |
|----|---|---|-----|-----|
| 85 |  | 1-(4-(дифторметокси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид      | 512 | 287 |
| 86 |  | 1-(4-(2,2-дифторпропокси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 540 | 280 |
| 87 |  | 1-(4-(2,2-дифторэтокс)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид    | 526 | 108 |

**ПРИМЕР 88:** 1-(2-(2,2-дифторэтокс)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

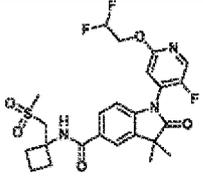
К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (2,5 г, 12,2 ммоль), гидрохлорида 1,1-диоксида 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопирана (2,4 г, 12,2 ммоль) и ДИЭА (4,24 мл, 24,4 ммоль) в ДМФ (122 мл), добавляют 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (11,6 г, 18,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=350 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 1-(2-(2,2-дифторэтокс)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

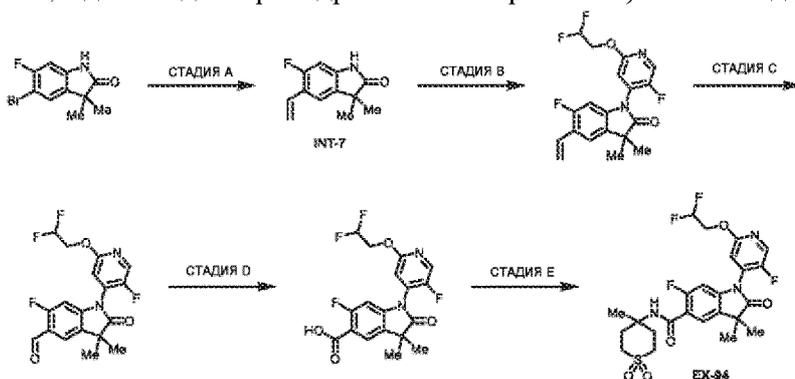
К перемешиваемой смеси 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (50 мг, 0,14 ммоль), CuI (13,59 мг, 0,071 ммоль), карбоната калия (59,2 мг, 0,43 ммоль), 4-бром-2-(2,2-дифторэтоксид)-5-фторпиридина (73,1 мг, 0,29 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (20,30 мг, 0,14 ммоль) под азотом добавляют ацетонитрил (285 мкл). Раствор нагревают до 95°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют EtOAc, фильтруют через слой диоксида кремния и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (EX-88). ЖХ/МС=526 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,31 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,43 (тт, J=54,6, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (т, J=14,6 Гц, 2H), 3,17 (т, J=11,8 Гц, 2H), 3,05 (д, J=14,1 Гц, 2H), 2,79 (д, J=14,6 Гц, 2H), 2,02 (т, J=11,0 Гц, 2H), 1,52-1,37 (м, 9H). DGAT2 IC50 человека=3,4 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 88 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура | Наименование  | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC50<br>(нМ) |
|--------|-----------|---|-------------------|-----------------------|
| 89     |           | 1-(2-этоксид-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                              | 462               | 91                    |
| 90     |           | 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид      | 512               | 136                   |
| 91     |           | 1-(2-(2,2-дифторпропокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 540               | 5,6                   |
| 92     |           | 1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид          | 504               | 378                   |

|    |   |  |     |    |
|----|---|--|-----|----|
| 93 |  | 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-((метилсульфонил)метил)циклобутил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 526 | 11 |
|----|---|--|-----|----|

**ПРИМЕР 94:** 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 6-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-он

В пробирку добавляют 5-бром-6-фтор-3,3-диметилиндолин-2-он (2,50 г, 9,69 ммоль), винилтрифторборат калия  $\text{CH}_2\text{CHBF}_3\text{K}$  (2,60 г, 19,37 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,71 г, 0,97 ммоль), триэтиламин (4,05 мл, 29,1 ммоль). Пробирку вакуумируют и повторно заполняют азот три раза. Этанол (64,6 мл) и воду (6,5 мл) добавляют последовательно, и реакционную смесь нагревают до  $90^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Реакцию охлаждают, разбавляют ДХМ, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=206 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-он

К перемешиваемой смеси 6-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-она (200 мг, 0,98 ммоль),  $\text{CuI}$  (93 мг, 0,49 ммоль), карбоната калия (404 мг, 2,92 ммоль), 4-бром-2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридина (499 мг, 1,95 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (139 мг, 0,98 ммоль) под азотом добавляют ацетонитрил (1,9 мл). Реакционную смесь нагревают до  $95^\circ\text{C}$  в течение 48 ч, затем разбавляют  $\text{EtOAc}$ , фильтруют через слой диоксида кремния и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=381 [M+1].

**СТАДИЯ С:** 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбальдегид

К перемешиваемому раствору 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-она (50 мг, 0,131 ммоль), 2,6-диметилпиридина (30,5 мкл, 0,263 ммоль) и  $\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_6\text{Os}$  (1,21 мг, 3,29 мкмоль) в 1,4-диоксане (657 мкл) и воде (657

мкл) добавляют  $\text{NaIO}_4$  (112 мг, 0,526 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $20^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=382 [M+1].

**СТАДИЯ D: 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота**

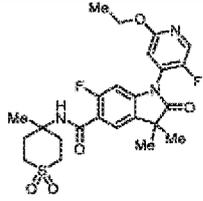
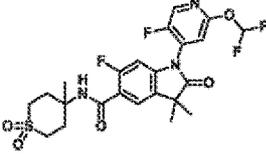
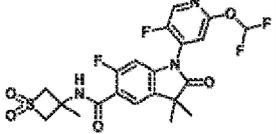
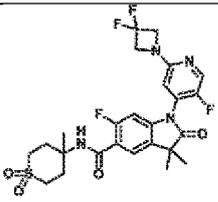
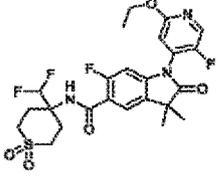
К перемешиваемому раствору 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбальдегида (0,049 г, 0,127 ммоль), 2-метилбут-2-ена (0,14 мл, 1,27 ммоль) и дигидрофосфат натрия (0,10 г, 0,83 ммоль) в смеси  $t\text{-BuOH}$  (0,85 мл), ацетона (0,85 мл) и воды (0,85 мл) добавляют хлорит натрия (0,034 г, 0,38 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Неочищенную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт применяют непосредственно в следующих реакциях. ЖХ/МС=399 [M+1].

**СТАДИЯ E: 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид**

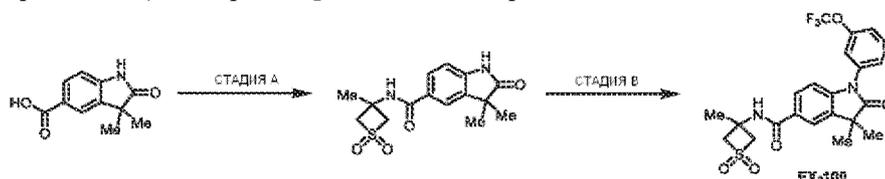
К перемешиваемому раствору 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (44 мг, 0,110 ммоль), гидрохлорида 1,1-диоксида 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопирана (22,06 мг, 0,110 ммоль) и ДИЭА (57,9 мкл, 0,33 ммоль) в ДХМ (1,1 мл) добавляют ГАТУ (44,1 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, затем разбавляют  $\text{EtOAc}$ , фильтруют через слой  $\text{SiO}_2$  и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния (0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (EX-94). ЖХ/МС=544 [M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,48 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,73 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,43 (тт,  $J=54,5, 3,4$  Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,19-3,01 (м, 4H), 1,99 (т,  $J=11,9$  Гц, 2H), 1,44 (с, 9H). Сигнал для 2H затемнен. DGAT2 IC50 человека=0,6 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 94 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура | Наименование | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC50<br>(нМ) |
|--------|-----------|--------------|-------------------|-----------------------|
|        |           |              |                   |                       |

|    |   |   |     |      |
|----|---|---|-----|------|
| 95 |    | 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                    | 508 | 1,9  |
| 96 |    | 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид           | 530 | 132  |
| 97 |    | 1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид                           | 502 | 231  |
| 98 |   | 1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 555 | 83,8 |
| 99 |  | N-(4-(дифторметил)-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид            | 544 | 73   |

**ПРИМЕР 100:** 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

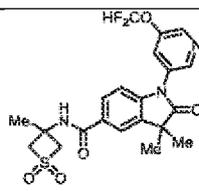
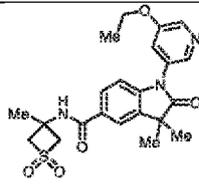
К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,87 ммоль) и гидрохлорида 1,1-диоксида 3-амино-3-метилтиетана (1,26 г, 7,31 ммоль) в ДМФ (48 мл), добавляют ангидрид пропанфосфоновой кислоты (3,10 г, 4,87 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 20°C в течение 48 часов,

затем разбавляют HCl (1M водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции промывают HCl (1M водн. р-р) и NaCl (насыщ. водн. р-р), сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=323 [M+1].

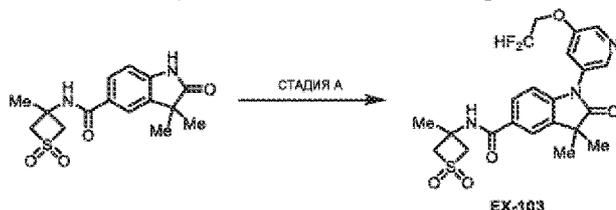
**СТАДИЯ В:** 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (50 мг, 0,16 ммоль), (5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (64,2 мг, 0,31 ммоль) и Cu(OAc)<sub>2</sub> (56,3 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (310 мкл) добавляют пиридин (125 мкл, 1,55 ммоль). Пробирку нагревают до 90°C в воздухе, в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=484 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,77 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,58 (д, J=14,5 Гц, 2H), 4,23 (д, J=14,7 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,54 (с, 6H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=372 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 100 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование  | ЖХ<br>МС<br>[M+1<br>] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|---|-----------------------|---|
| 101    |  | 1-[5-(дифторметокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 466                   | 314   |
| 102    |  | 1-(5-этоксипиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид             | 444                   | 111   |

**ПРИМЕР 103:** 1-[5-(2,2-дифторэтоксипиридил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид

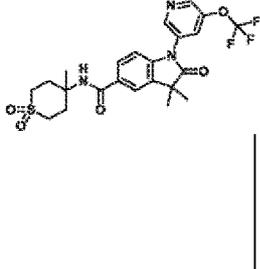
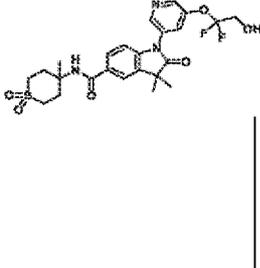


К перемешиваемой смеси 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диокситиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамида (50 мг, 0,16 ммоль), CuI (2,95 мг, 0,016 ммоль) и карбоната калия (42,9 мг, 0,310 ммоль) под азотом добавляют 3-бром-5-(2,2-дифторэтоксипиридин (73,8 мг, 0,310 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (4,41 мг, 0,031 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (310 мкл) через шприц. Полученный раствор нагревают до 95°C в течение 16 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=480 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,44 (с, 2H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,16 (тт, J=54,7, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (д, J=14,5 Гц, 2H), 4,33 (тд, J=12,8, 4,0 Гц, 2H), 4,24 (д, J=14,7 Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). Human DGAT2 IC<sub>50</sub>=50 нМ

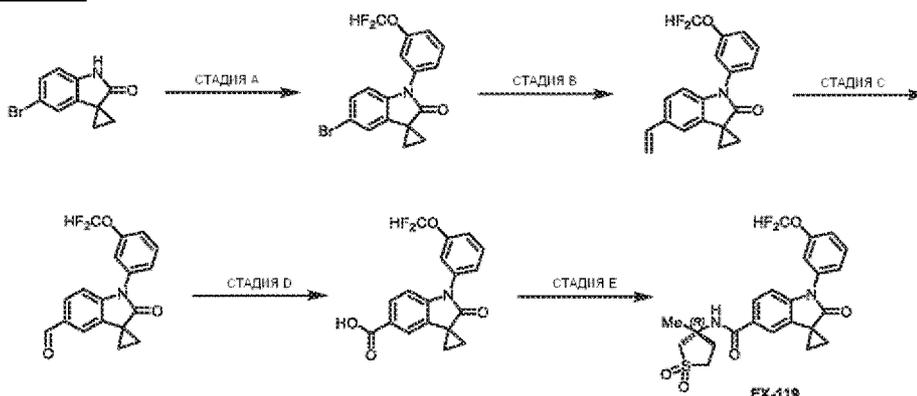
С применением методик, аналогичных описанным в примере 103 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура | Наименование  | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|-----------|---|-------------------|---|
| 104    |           | 1-[5-(дифторметилсульфанил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 482               | 197   |
| 105    |           | 1-[2-(2,2-дифторэтоксипиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид         | 498               | 22  |
| 106    |           | 1-[5-(2,2-дифторэтоксифенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид           | 515               | 4,8   |
| 107    |           | 1-[5-(2,2-дифторэтоксифенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид           | 497               | 11  |

|     |  |  |     |        |
|-----|--|--|-----|--------|
| 108 |  | 1-[6-(2,2-дифторэтоксипиразин-2-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид       | 481 | 627,8  |
| 109 |  | 1-[6-(2,2-дифторэтоксипиридазин-4-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид     | 481 | >10000 |
| 110 |  | 1-[3-(2,2-дифторэтоксифенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид              | 479 | 54     |
| 111 |  | 1-[5-(дифторметилсульфанил)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 499 | 35     |
| 112 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид        | 483 | 7,8    |
| 113 |  | 1-[5-(1,1-дифторэтил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид          | 464 | 820,7  |
| 114 |  | 1-[5-(1,1-дифторэтоксипиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид            | 480 | 12     |
| 115 |  | 1-[5-(2,2-дифторэтоксипиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид            | 494 | 213    |
| 116 |  | 1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид         | 494 | 34     |

|     |   |   |     |     |
|-----|---|---|-----|-----|
|     |   | диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид  |     |     |
| 117 |  | 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоксамид              | 512 | 124 |
| 118 |  | 1-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 524 | 26  |

**ПРИМЕР 119:** (R)-1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиофен-3-ил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 5'-бром-1'-(3-(дифторметокси)фенил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он

К перемешиваемому раствору 5'-бромспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (0,50 г, 2,100 ммоль), (3-(дифторметокси)фенил)бороновой кислоты (0,79 г, 4,20 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,38 г, 2,10 ммоль) в ДМФ (4,2 мл) добавляют пиридин (0,85 мл, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 60 часов на воздухе, затем выливают в воду и подкисляют HCl (1M водн. р-р). Смесь экстрагируют ДХМ, промывают  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ. водн. р-р) и NaCl (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=381 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-5'-винилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он

При 20°C, в 40 мл пробирку с винтовой крышкой, оборудованную магнитной

мешалкой, загружают 5'-бром-1'-(3-(дифторметокси)фенил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он (0,22 г, 0,58 ммоль), трифтор(винил)-14-боран, калиевую соль (0,078 г, 0,581 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,043 г, 0,058 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,19 г, 1,74 ммоль). Пробирку вакуумируют и повторно заполняют азот три раза. Диоксан (4,8 мл) и воду (1,0 мл) добавляют последовательно, и реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 6 часов. ЖХМС анализ показывает высокую степень превращения в желаемый продукт. Реакцию разбавляют ДХМ, сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=330 [M+1].

**СТАДИЯ С:** 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбальдегид

К перемешиваемому раствору 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-5'-винилспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-она (127 мг, 0,39 ммоль), 2,6-диметилпиридина (90 мкл, 0,78 ммоль) и K<sub>2</sub>[OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>] (3,57 мг, 9,70 мкмоль) в диоксане (1,9 мл) и воде (1,9 мл) добавляют периодат натрия (332 мг, 1,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 3 часов. ЖХМС анализ показывает, что желаемый продукт образовался с высокой степенью превращения. Реакционную смесь разбавляют NaCl (насыщ. водн. р-р) и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=330 [M+1].

**СТАДИЯ D:** 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбальдегида (97 мг, 0,30 ммоль), 2-метилбут-2-ена (0,31 мл, 2,95 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,12 г, 0,96 ммоль) в смеси t-BuOH (2,0 мл) и воды (2,0 мл) добавляют NaClO<sub>2</sub> (0,04 г, 0,44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов. Неочищенную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и выпаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=346 [M+1].

**СТАДИЯ E:** (R)-1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1'-(3-(дифторметокси)фенил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоновой кислоты (33,8 мг, 0,098 ммоль), гидрохлорида 1,1-диоксида (R)-3-амино-3-метилтетрагидротиофена (18,20 мг, 0,098 ммоль) и основания Хюнига (51,3 мкл, 0,29 ммоль) в ДМФ (980 мкл) добавляют ГАТУ (39,1 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме.

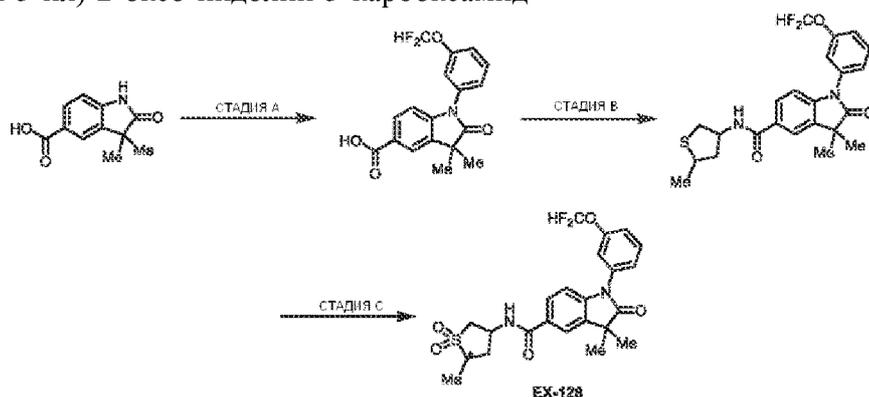
Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=477 [М+1]. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,60-7,54 (м, 2H), 7,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,60 (т, J=73,3 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,65 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,17 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,27 (ддд, J=13,8, 10,3, 8,3 Гц, 1H), 1,94 (кв, J=4,0 Гц, 2H), 1,79 (с, 3H), 1,75 (кв, J=4,1 Гц, 2H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=118 нМ

С применением методик, аналогичных описанным в примере 119 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура | Наименование   | ЖХ<br>МС<br>[М+1<br>] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|-----------|--|-----------------------|---|
| 120    |           | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид         | 497                   | 53  |
| 121    |           | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид                | 511                   | 74  |
| 122    |           | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид              | 483                   | 19  |
| 123    |           | 1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид | 505                   | 64  |
| 124    |           | 1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид        | 519                   | 31  |

|     |  |   |     |     |
|-----|--|---|-----|-----|
| 125 |  | 1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид | 491 | 68  |
| 126 |  | 1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-пропан-3'-индолин]-5'-карбоксамид                                   | 463 | 461 |
| 127 |  | 1'-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид   | 491 | 234 |

**ПРИМЕР 128:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(5-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота

К перемешиваемой смеси 3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,87 ммоль), CuI (0,093 г, 0,49 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,02 г, 14,62 ммоль) добавляют 1-(дифторметокси)-3-йодбензол (1,97 г, 7,31 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,14 г, 0,98 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (9,8 мл), и полученный раствор нагревают до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, выливают в HCl (1M водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-80% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=348 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(5-метилтетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-

оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,29 ммоль), 5-метилтетрагидротиофен-3-амина (0,034 г, 0,29 ммоль) и основания Хюнига (0,15 мл, 0,86 ммоль) в ДХМ (2,9 мл) добавляют ГАТУ (0,115 г, 0,30 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=447 [M+1].

**СТАДИЯ С:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(5-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(5-метилтетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид (129 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (2,9 мл) добавляют *m*-ХПБК (177 мг, 0,72 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 0,5 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=479 [M+1].

**Стадия D:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(5-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид

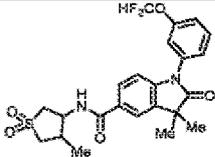
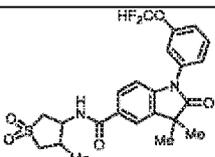
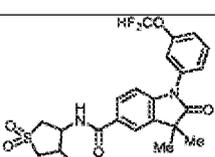
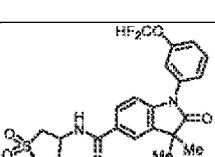
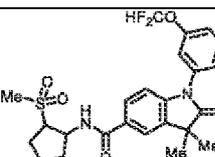
Смесь 4 стереоизомеров 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(5-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид очищают хиральной СЖХ (IC колонка, 20% этанол/CO<sub>2</sub>) с получением изомеров **EX-128a** и **EX-128b** в виде единственного пика (быстрое элюирование).

Смесь **EX-128a** и **EX-128b** затем очищают хиральной СЖХ (AD-N колонка 15% этанол/CO<sub>2</sub>) с получением изомера **EX-128a** (быстрое элюирование). ЖХ/МС=479 [M+1].

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,60 (т, J=73,2 Гц, 1H). 4,98 (с, 1H), 3,47-3,34 (м, 2H), 3,23 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,78-2,67 (м, 1H), 2,18 (ддд, J=14,5, 9,1, 5,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 6H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=90 нМ. **EX-128b** (медленное элюирование). ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,77-6,43 (м, 2H), 4,94 (дт, J=16,0, 7,9 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 3,33-3,20 (м, 1H), 3,07 (дд, J=13,9, 5,6 Гц, 1H), 2,82 (дт, J=14,4, 7,5 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J=13,4, 11,3, 8,3 Гц, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,47 (д, J=6,7 Гц, 3H), DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=404,2 нМ. **EX-128c** (среднее элюирование). ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,79-6,44 (м, 2H), 5,00-4,95 (м, 1H), 3,47-3,33 (м, 2H), 3,23 (д, J=14,0 Гц, 1H), 2,78-2,67 (м, 1H), 2,18 (ддд, J=14,5, 9,1, 5,9 Гц, 1H), 1,55 (с, 6H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=1935 нМ. **EX-128d** (медленное элюирование). ЖХ/МС=479 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80-

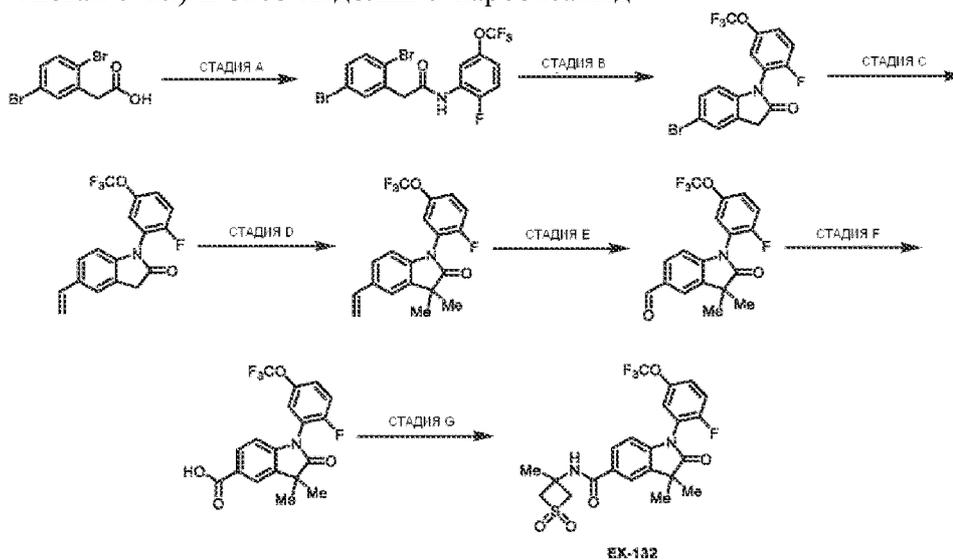
6,43 (м, 2H), 4,95 (дкв, J=15,8, 7,9 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 3,32-3,17 (м, 1H), 3,07 (дд, J=13,9, 5,7 Гц, 1H), 2,83 (дт, J=14,5, 7,5 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J=13,5, 11,3, 8,4 Гц, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,48 (д, J=6,7 Гц, 3H), DGAT2 IC<sub>50</sub> человека >10000 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 128 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование  | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|---|-------------------|---|
| 129a   |    | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 1 на ОJ-Н (2×25 см), 20% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 479               | >10000  |
| 129b   |   | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 2 на ОJ-Н (2×25 см), 20% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 479               | >10000  |
| 129c   |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 3 на ОJ-Н (2×25 см), 20% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 479               | 85  |
| 129d   |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 4 на ОJ-Н (2×25 см), 20% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 479               | 36  |
| 130a   |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(2-метилсульфонилциклопентил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 1 на AS-Н (2×25 см), 10% MeOH/CO <sub>2</sub> )    | 493               | >10000  |

|      |  |  |     |       |
|------|--|--|-----|-------|
| 130b |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(2-метилсульфонилциклопентил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 2 на AS-H (2×25 см), 10% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 493 | 225,7 |
| 130c |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(2-метилсульфонилциклопентил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 3 на AS-H (2×25 см), 10% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 493 | 24    |
| 130d |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(2-метилсульфонилциклопентил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид (Пик 4 на AS-H (2×25 см), 10% MeOH/CO <sub>2</sub> ) | 493 | 536,7 |
| 131  |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(1,1-диметил-2-метилсульфонил-этил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид  | 481 | 260   |

**ПРИМЕР 132:** 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 2-(2,5-дибромфенил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)ацетамид

К перемешиваемому раствору 2-(2,5-дибромфенил)уксусной кислоты (1,00 г, 3,40 ммоль) в пиридине (34,0 мл) добавляют ГАТУ (1,36 г, 3,57 ммоль), и реакционную смесь оставляют перемешиваться при 50°C в течение 30 минут. 2-фтор-5-

(трифторметокси)анилин (0,66 г, 3,40 ммоль) добавляют через шприц, и реакционную смесь оставляют перемешиваться при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток помещают в толуол и растворитель снова удаляют в вакууме. Неочищенный продукт абсорбируют всухую на SiO<sub>2</sub> и подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=470 [M+1].

**СТАДИЯ В: 5-бром-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)индолин-2-он**

К перемешиваемой смеси 2-(2,5-дибромфенил)-N-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)ацетамида (1,55 г, 3,29 ммоль), CuI (0,063 г, 0,33 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,91 г, 6,58 ммоль) добавляют (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,094 г, 0,66 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (6,6 мл). Полученную реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 16 часов, затем разбавляют ДХМ, выливают в HCl (1M водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=390 [M+1].

**СТАДИЯ С: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-5-винилиндолин-2-он**

К перемешиваемому раствору 5-бром-1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)индолин-2-она (1,05 г, 2,69 ммоль), винилтрифторбората калия (0,43 г, 3,23 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,20 г, 0,27 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,12 г, 8,08 ммоль) в диоксане (22,5 мл) добавляют воду (4,5 мл) под азотом. Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 16 часов, затем разбавляют ДХМ, сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=338 [M+1].

**СТАДИЯ D: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-он**

К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-5-винилиндолин-2-она (648 мг, 1,92 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 г, 5,76 ммоль) в ДМФ (7,7 мл) добавляют MeI (359 мкл, 5,76 ммоль) по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа, затем гасят водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции промывают NaCl (насыщ. водн. р-р), сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-30% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=366 [M+1].

**СТАДИЯ E: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбальдегид**

К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-она (648 мг, 1,77 ммоль), 2,6-диметилпиридина (411 мкл, 3,55 ммоль) и K<sub>2</sub>[OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>] (16,34 мг, 0,044 ммоль) в диоксане (8,9 мл) и воде (8,9 мл) добавляют

NaIO<sub>4</sub> (1,51 г, 7,10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 3 часов, затем разбавляют NaCl (насыщ. водн. р-р) и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=368 [M+1].

**СТАДИЯ F: 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновая кислота**

К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбальдегида (0,43 г, 1,17 ммоль), 2-метилбут-2-ена (1,237 мл, 11,68 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,91 г, 7,59 ммоль) в смеси t-BuOH (7,8 мл), ацетона (7,8 мл) и воды (7,8 мл) добавляют NaClO<sub>2</sub> (0,32 г, 3,50 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 16 часов. Неочищенную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и выпаривают в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=384 [M+1].

**СТАДИЯ G: 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид**

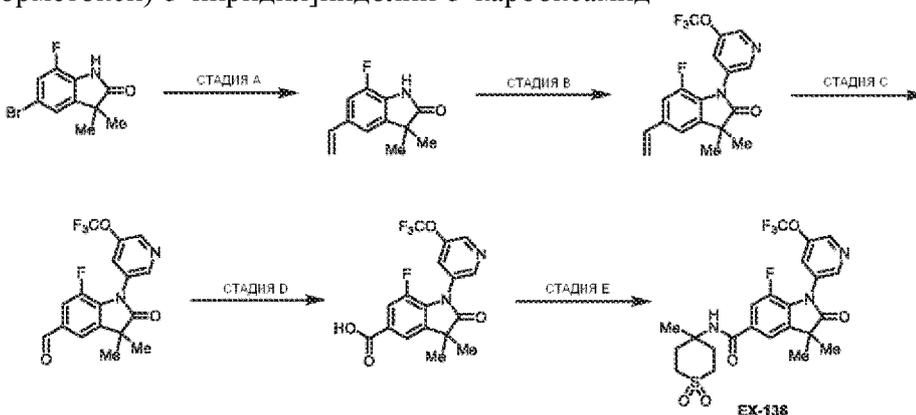
К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (20,0 мг, 0,052 ммоль), гидрохлорида 1,1-диоксида 3-амино-3-метилтиэтана (8,96 мг, 0,052 ммоль) и основания Хюнига (27,3 мкл, 0,16 ммоль) в ДМФ (522 мкл) добавляют ГАТУ (20,83 мг, 0,055 ммоль), и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=501 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,3 Гц, 3H), 6,77-6,70 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,61 (д, J=14,3 Гц, 2H), 4,23 (д, J=14,5 Гц, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,57 (с, 6H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=51 нМ

С применением методик, аналогичных описанным в примере 132 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура | Наименование | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|-----------|--------------|-------------------|---|
|        |           |              |                   |   |

|     |  |   |     |    |
|-----|--|---|-----|----|
| 133 |  | 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 515 | 32 |
| 134 |  | 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 515 | 72 |
| 135 |  | 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид        | 529 | 29 |

**ПРИМЕР 136:** 7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** 7-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-он

К перемешиваемому раствору 5-бром-7-фтор-3,3-диметилиндолин-2-она (2,02 г, 7,83 ммоль), трифтор(винил)-14-борана, калиевой соли (1,26 г, 9,39 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,57 г, 0,78 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,49 г, 23,48 ммоль) в диоксане (65,2 мл) добавляют воду (13,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 6 часов, затем разбавляют ДХМ, сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=206 [M+1].

**СТАДИЯ В:** 7-фтор-3,3-диметил-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-5-винилиндолин-2-он

К перемешиваемой смеси 7-фтор-3,3-диметил-5-винилиндолин-2-она (250 мг, 1,22 ммоль), CuI (23,20 мг, 0,12 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (337 мг, 2,44 ммоль) добавляют 3-бром-5-(трифторметокси)пиридин (590 мг, 2,44 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (34,7 мг, 0,24 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (2,4 мл). Реакционную смесь

нагревают до 95°C в течение 16 часов, затем разбавляют ДХМ, выливают в HCl (1M водн. р-р) и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=367 [M+1]

**СТАДИЯ С:** 7-фтор-3,3-диметил-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбальдегид

К перемешиваемому раствору 7-фтор-3,3-диметил-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-5-винилиндолин-2-она (344 мг, 0,94 ммоль), 2,6-диметилпиридина (218 мкл, 1,88 ммоль) и K<sub>2</sub>[OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>] (8,65 мг, 0,023 ммоль) в диоксане (4,7 мл) и воде (4,7 мл) добавляют периодат натрия (803 мг, 3,76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 3 часов, затем разбавляют NaCl (насыщ. водн. р-р) и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=369 [M+1].

**СТАДИЯ D:** 7-фтор-3,3-диметил-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоновая кислота

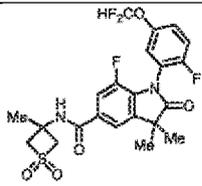
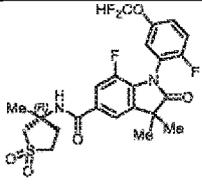
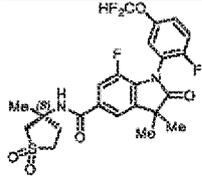
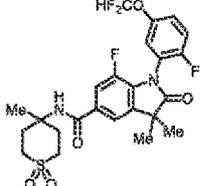
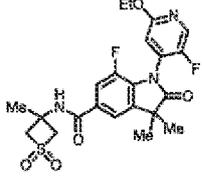
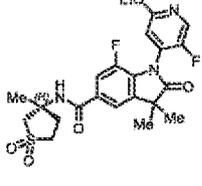
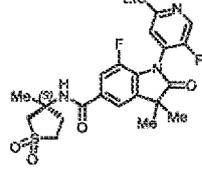
К перемешиваемому раствору 7-фтор-3,3-диметил-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбальдегид (0,32 г, 0,86 ммоль), 2-метилbut-2-ене (0,91 мл, 8,58 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,67 г, 5,58 ммоль) в смеси t-BuOH (5,72 мл), ацетона (5,7 мл) и воды (5,7 мл) добавляют NaClO<sub>2</sub> (0,23 г, 2,57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 часов при 0°C. Неочищенную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s), фильтруют и выпаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС=385 [M+1].

**СТАДИЯ E:** 7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоксамид

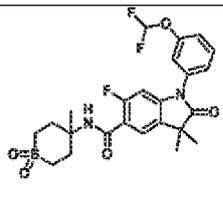
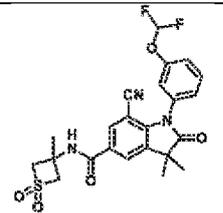
К перемешиваемому раствору 7-фтор-3,3-диметил-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,078 ммоль), гидрохлорида 1,1-диоксида 4-амино-4-метилтетрагидро-2H-тиопирана (15,59 мг, 0,078 ммоль) и основания Хюнига (40,9 мкл, 0,23 ммоль) в ДМФ (781 мкл) добавляют ГАТУ (31,2 мг, 0,082 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 20°C в течение 16 часов. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=530 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,70-8,60 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=11,4, 1,4 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,23-3,13 (м, 2H), 3,05 (д, J=14,5 Гц, 2H), 2,81 (д, J=14,8 Гц, 2H), 2,46-2,34 (м, 2H), 1,59 (с, 6H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=40 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 136 с подходящими

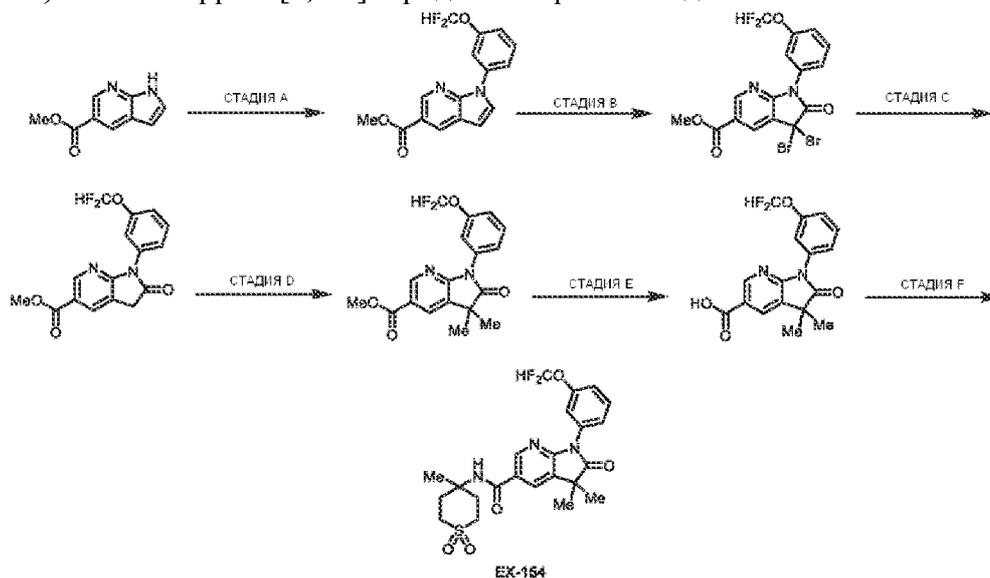
реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование   | ЖХ<br>МС<br>[M+1<br>] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|--|-----------------------|---|
| 137    |    | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид      | 501                   | 0,51  |
| 138    |    | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 515                   | 1,2   |
| 139    |   | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид | 515                   | 4,4   |
| 140    |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид        | 529                   | 2,1   |
| 141    |  | 1-(2-этоксипиридин-5-ил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид                | 480                   | 10,1  |
| 142    |  | 1-(2-этоксипиридин-5-ил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид           | 494                   | 4,6   |
| 143    |  | 1-(2-этоксипиридин-5-ил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид           | 494                   | 9,3   |

|     |  |   |     |     |
|-----|--|---|-----|-----|
| 144 |  | 1-(2-этоксифтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид                       | 508 | 2,3 |
| 145 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид      | 484 | 91  |
| 146 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 498 | 351 |
| 147 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид | 498 | 227 |
| 148 |  | 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид        | 512 | 90  |
| 149 |  | 7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид                | 502 | 111 |
| 150 |  | 7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид           | 516 | 122 |
| 151 |  | 7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид           | 516 | 454 |

|     |   |   |     |      |
|-----|---|---|-----|------|
| 152 |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид | 511 | 16,9 |
| 153 |  | 7-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид              | 490 | 6,8  |

**ПРИМЕР 154:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид



**СТАДИЯ А:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат

К перемешиваемой смеси метил 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (1,00 г, 5,68 ммоль), CuI (0,11 г, 0,57 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,53 г, 11,92 ммоль) добавляют 1-(дифторметокси)-3-йодбензол (2,30 г, 8,51 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,161 г, 1,14 ммоль) в виде раствора в толуоле (5,7 мл). Полученную реакционную смесь нагревают до 95°C в течение 16 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-30% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=319 [M+1].

**СТАДИЯ В:** метил 3,3-дибром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилата (1,60 г, 5,03 ммоль) в t-BuOH (40,2 мл) и диоксане (10,05 мл) добавляют трибромид пиридиния (5,14 г, 16,09 ммоль) порциями в течение более 30 мин при 20°C. Через 5 часов, реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют ДХМ.

Объединенные органические фракции промывают  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ. водн. р-р) и  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=491 [M+1]

**СТАДИЯ С:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

К перемешиваемой суспензии метил 3,3-дибром-1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (2,46 г, 5,00 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляют цинк (3,27 г, 50,0 ммоль) порциями в течение более 30 мин. Суспензия становится твердой, и смесь обрабатывают ультразвуком в течение 3 ч. Добавляют вторую порцию цинка (3,27 г, 50,0 ммоль) и реакционную смесь обрабатывают ультразвуком в течение дополнительного часа. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=335 [M+1].

**СТАДИЯ D:** метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 0,90 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (877 мг, 2,69 ммоль) в ДМФ (3,6 мл) добавляют  $\text{MeI}$  (168 мкл, 2,69 ммоль) по каплям через шприц. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 часа, затем гасят водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции промывают  $\text{NaCl}$  (насыщ. водн. р-р), сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток подвергают колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=363 [M+1].

**СТАДИЯ E:** 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

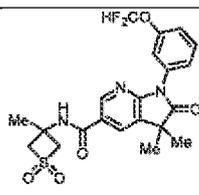
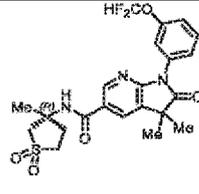
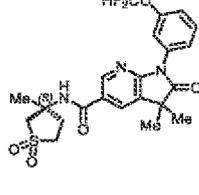
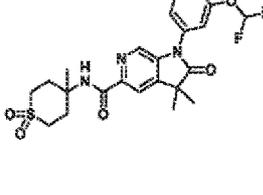
К перемешиваемому раствору метил 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксилата (0,33 г, 0,90 ммоль) и  $\text{LiOH}$  (0,22 г, 9,00 ммоль) в ТГФ (6,1 мл) и метаноле (3,0 мл) добавляют воду (1,5 мл). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при 20°C в течение 3 часов, затем подкисляют 1М  $\text{HCl}$ , разбавляют водой и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат над  $\text{MgSO}_4$  (s), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=349 [M+1].

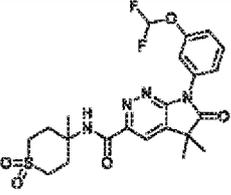
**СТАДИЯ F:** 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (25 мг, 0,072 ммоль), 1,1-диоксида 4-амино-4-метилтетрагидро-2Н-тиопирана (11,72 мг, 0,072 ммоль) и основания Хюнига (37,6 мкл, 0,22 ммоль) в ДМФ (718 мкл) добавляют ГАТУ (28,7 мг, 0,075 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов, затем разбавляют EtOAc, фильтруют через слой SiO<sub>2</sub> и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают масс-запущенной ВЭЖХ с обращенной фазой (АЦН/вода с 0,1% муравьиной кислоты-модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС=494 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,60 (т, J=73,5 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 3,04 (д, J=14,5 Гц, 2H), 2,80 (д, J=15,1 Гц, 2H), 2,45-2,32 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,57 (д, J=3,6 Гц, 6H). DGAT2 IC<sub>50</sub> человека=161 нМ.

С применением методик, аналогичных описанным в примере 154 с подходящими реагентами синтезируют следующие соединения. Эти соединения характеризуются ЖХ/МС.

| Пример | Структура   | Наименование   | ЖХМ<br>С<br>[M+1] | DGAT2<br>IC <sub>50</sub><br>человека<br>(нМ) |
|--------|---|--|-------------------|---|
| 155    |   | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тетран-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид                                 | 466               | 888,3   |
| 156    |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид                            | 480               | 465,1   |
| 157    |  | 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид                            | 480               | 176,8   |
| 158    |  | 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-карбоксамид | 494               | 126,5   |

|     |   |  |     |      |
|-----|---|--|-----|------|
| 159 |  | 7-(3-(дифторметокси)фенил)-5,5-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид | 495 | 1036 |
|-----|---|--|-----|------|

### АНАЛИЗЫ

#### **Экспрессия клеток насекомых и получение мембран**

Клетки насекомых Sf-9 сохраняют в среде для культивирования клеток насекомых Грейс с 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки, 1% Pluronic F-68 и 0,14 мкг/мл сульфата канамицина при 27°C в шейкер-инкубаторе. После заражения немеченым бакуловирусом, экспрессирующим DGAT2 человека (hDGAT2), при множественности заражения (MOI) 3 в течение 48 часов, клетки собирают. Дебрис клеток суспендируют в буфере, содержащем 10 мМ Tris-HCl pH 7,5, 1 мМ ЭДТК, 250 мМ сахарозы и Complete Protease Inhibitor Cocktail (Sigma Aldrich), и обрабатывают ультразвуком на льду. Клеточный дебрис удаляют центрифугированием при 2000 x g в течение 15 минут. Мембранные фракции выделяют ультрацентрифугированием (100000 x g), ресуспендируют в том же буфере и замораживают (-80°C) для последующего использования. Концентрацию белка определяют с помощью набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). Экспрессию белков анализируют с помощью иммуноблоттинга с использованием анти-DGAT2 антитела кролика (Abcam, ab102831) и антитела осла против IgG кролика H&L Alexa Fluor® 647 (Abcam, ab150075) с последующим определением с использованием Typhoon FLA9000 (GE Healthcare).

#### **Способ анализа ЖХ/МС/МС**

Анализы ЖХ/МС/МС проводят с использованием системы Thermal Fisher LX4-TSQ Vantage. Эта система состоит из бинарного насоса для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Agilent и тройного квадрупольного прибора для МС/МС TSQ Vantage. Для каждого образца, 2 мкл образцов из верхнего органического слоя экстракции жидкости жидкостью в планшете впрыскивают в колонку Thermo Betabasic C4 (2,1 мм x 20 мм, размер частиц 5 мкм). Затем образцы элюируют, используя следующие условия; подвижная фаза: изопропанол/ацетонитрил/10 мМ формиат аммония=50/35/15 (об./об./об.), скорость потока: 0,8 мл/мин, температура: 25°C) Данные собирают в положительном режиме с применением интерфейса ионизации электрораспылением при нагревании (HESI). Рабочие параметры прибора для МС/МС TSQ Vantage включают: напряжение распыления 3000 В, температура капилляра 280°C, температура испарителя 400°C, защитный газ 45 условных единиц, вспомогательный газ 10 условных единиц, S-линза 165 и газ для соударений 1,0 мТорр. Хроматограммы стандартного эталонного материала (SRM) <sup>13</sup>C<sub>18</sub>-триолеина (Q1: 920,8 > Q3: 621,3) и внутреннего стандарта <sup>13</sup>C<sub>21</sub>-триолеина (Q1: 923,8 > Q3: 617,3) собирают в течение 33 секунд. Площадь пика

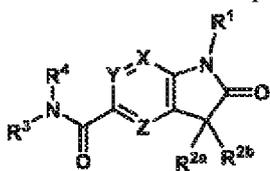
интегрируют с помощью программного обеспечения Xcalibur Quan. Соотношение между  $^{13}\text{C}_{18}$ триолеином, образующимся в реакции, и добавленным во внутренний стандарт  $^{13}\text{C}_{21}$ -триолеином используют для получения доли ингибирования и значений  $\text{IC}_{50}$ . Долю ингибирования соединения рассчитывают по следующей формуле: % ингибирования =  $1 - [(\text{ответ соединения} - \text{низкий контроль}) / (\text{высокий контроль} - \text{низкий контроль})] \times 100\%$ . Активные соединения титруют и рассчитывают  $\text{IC}_{50}$  по формуле настройки 4-параметрической сигмоидальной кривой.

#### **Анализ ферментативной активности DGAT2**

Активность DGAT2 определяют путем измерения количества ферментативного продукта  $^{13}\text{C}_{18}$ -триолеина ( $^{13}\text{C}$ -1,2,3-три(цис-9-октадеценил)глицерина) с использованием препарата мембраны, упомянутого выше. Анализ проводят в 384-луночных планшетах ABgene с конечным объемом 25 мкл при кт. Смесь для анализа содержит следующее: буфер для анализа (100 мМ Tris•Cl, pH 7,0, 20 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 5% этанол), 25 мкМ диолеина, 5 мкМ  $^{13}\text{C}$ Солеил-СоА и 8 нг/мкл мембраны DGAT2.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

X, Y и Z независимо выбраны из N или C(R<sup>5</sup>);

R<sup>1</sup> представляет собой

(1) фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R<sup>6</sup>

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sup>6</sup>, или

(3) 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил не замещен или замещен 1, 2, или 3 R<sup>6</sup>;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо выбраны из

(1) водорода,

(2) галогена,

(3) гидроксигруппы,

(3) (C<sub>1-6</sub>)алкила,

(4) (C<sub>1-6</sub>)галогеналкила,

(6) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> соединенных с образованием спиро(C<sub>3-8</sub>)циклоалкила, не замещенного или необязательно монозамещенного или дизамещенного C<sub>1-3</sub>алкилом, галогеном, OH, или

(7) R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> соединенных с образованием спиро 4-8-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклил не замещен или замещен 1, 2, или 3 R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой

(1) 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2, или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-арил,

(5) -(C<sub>1-6</sub>)алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6) -(C<sub>1-6</sub>)алкил,

(7) -(C<sub>3-6</sub>)циклоалкил,

(8) -(C<sub>1-6</sub>)гидроксиалкил,

(9)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ , или

(10)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкил,

где каждый циклоалкил, или гетероцикл не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил, арил или гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ ;

$R^4$  представляет собой

(1) водород, или

(2)  $(C_{1-3})$ алкил,

или  $R^3$  и  $R^4$  объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием моно- или бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероциклическое кольцо не замещено или замещено 1, 2 или 3  $R^{11}$ ,

если присутствует, каждый  $R^5$  выбран из

(1) водорода,

(2)  $(C_{1-3})$ алкила,

(3)  $(C_{1-3})$ галогеналкила,

(4) циано, или

(5) галогена,

если присутствует, каждый  $R^6$  независимо выбран из

(1) циано,

(2) галогена,

(3)  $-OC_{1-6}$ алкила,

(4)  $(C_{3-6})$ циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или ОН,

(5)  $-(C=O)NH_2$ ,

(6)  $(C_{3-6})$  циклоалкилокси, где циклоалкил необязательно замещен галогеном или

ОН,

(7) гидроксид,

(8)  $-N(R^{11})_2$ ,

(9)  $-NH(C=O)$   $(C_{1-6})$ алкила,

(10)  $(C_{2-6})$ циклического амина, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями,

(11)  $(C_{1-6})$ галогеналкила-,

(12)  $-O(C_{1-6})$ галогеналкила, необязательно замещенного ОН,

(13)  $-O(C_{0-3})$ алкил- $(C_{3-6})$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или двумя галогенами,

(14)  $-SO_2(C_{1-6})$ алкила,

(15)  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкила,

(16)  $-SC_{1-6}$ алкила,

(17)  $-SC_{1-6}$ галогеналкила, или

(18)  $(C_{1-6})$ алкила,

если присутствует, каждый  $R^7$  независимо выбран из

- (1) (C<sub>1-3</sub>)алкила,
  - (2) галогена,
  - (3) (C<sub>1-3</sub>)алкокси-,
  - (4) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, или
  - (5) гидрокси,
- если присутствуют, R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбраны из

- (1) водорода,
  - (2) (C<sub>1-3</sub>)алкила, или
  - (3) (C<sub>3-7</sub>)циклоалкила;
- если присутствует, каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из

- (1) (C<sub>1-3</sub>)алкила,
- (2) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-,
- (3) оксо,
- (4) (C<sub>3-6</sub>)циклоалкила,
- (5) -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,
- (6) гидрокси,
- (7) (C<sub>1-3</sub>)алкоксила-,
- (8) циано,
- (9) галогена,
- (10) -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)алкила,
- (11) -(C<sub>1-6</sub>)алкил SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)алкила,
- (12) -C(O) (C<sub>1-3</sub>)алкила, или
- (13) O(C<sub>1-3</sub>)алкила,

если присутствует, R<sup>10</sup> независимо выбран из

- (1) водорода,
- (2) (C<sub>1-3</sub>)алкила,
- (3) (C<sub>1-3</sub>)алкокси-,
- (4) гидрокси,
- (5) галогена,
- (6) (C<sub>1-3</sub>)алкил-S-,
- (7) (C<sub>1-3</sub>)галогеналкила-, или
- (8) N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>11</sup>, если присутствует, независимо представляет собой

- (1) водород, или
- (2) (C<sub>1-3</sub>)алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой

а. фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, CN, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или OH, OC<sub>1-3</sub>алкила, -OC<sub>1-3</sub>галогеналкила,

необязательно замещенного  $\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{SC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{SC}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ алкила,  $-(\text{NH}(\text{C}=\text{O}))\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}_{1-3}$ алкила,  $\text{N}(\text{R}^{11})_2$  или азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя галогеновыми заместителями;

b. 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидрокси,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{OC}_{0-3}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогеновыми заместителями, азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами,  $\text{CN}$ ,  $-\text{SC}_{1-3}$ алкила или  $-\text{SC}_{1-3}$ галогеналкила;

c. 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена,  $(\text{C}_{1-3})$ алкила,  $(\text{C}_{3-6})$ циклоалкила,  $(\text{C}_{1-3})$ галогеналкила-,  $\text{OH}$ ,  $\text{OC}_{1-3}$ алкила,  $\text{OC}_{0-3}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами,  $\text{O}(\text{C}_{1-3})$ галогеналкила-,  $\text{O}(\text{C}_{1-3})$ галогеналкил- $\text{OH}$ , азетидинила, необязательно замещенного 1-2 галогенами; или

d. 8-10-членный конденсированный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 гетероатома, независимо выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , где гетероарил не замещен или замещен галогеном,  $(\text{C}_{1-3})$ алкилом,  $(\text{C}_{3-6})$ циклоалкилом,  $(\text{C}_{1-3})$ галогеналкилом-,  $\text{OH}$  или  $\text{OC}_{1-3}$ алкилом.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $\text{R}^1$  представляет собой

a. фенил замещенный заместителем, выбранным из: галогена, гидрокси,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ галогеналкила,  $-\text{O}$ -циклопропила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси,  $-\text{SC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{SC}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ алкила,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{CN}$ , азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя фторными заместителями,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и где фенил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора;

b. 6-членный гетероарил, содержащий одним или два атома азота, замещенных одним или двумя заместителями, выбранными из:  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{OC}_{1-3}$ галогеналкила, необязательно замещенного гидрокси,  $-\text{O}$ -циклопропила, необязательно замещенного галогеном или гидрокси,  $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $-\text{SC}_{1-3}$ алкила,  $-\text{SC}_{1-3}$ галогеналкила, азетидинила, необязательно замещенного одним или двумя фторными заместителями, галогена,  $-\text{OC}_{1-3}$ алкил- $\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-3}$ галогеналкил- $\text{OH}$ , и где 6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора или  $\text{CH}_3$ ;

c. 5-членный гетероарил, содержащий один - четыре атома азота или гетероатома, независимо выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  и  $\text{S}$ , необязательно замещенных одним - двумя заместителями, независимо выбранными из галогена,  $(\text{C}_{1-3})$ алкила,  $(\text{C}_{3-6})$ циклоалкила,  $(\text{C}_{1-6})$ галогеналкила-,  $-\text{OH}$ ,  $\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $\text{OC}_{0-3}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 галогенами,  $\text{O}(\text{C}_{1-3})$ галогеналкила-,  $\text{O}(\text{C}_{1-3})$ галогеналкил- $\text{OH}$ , азетидинила, необязательно замещенного 1-2 фторными заместителями; или

d. 9 или 10-членный конденсированный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, необязательно замещенного метилом.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный заместителем, выбранным из -ОН, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, О-циклопропила, циклопропила, -SCHF<sub>2</sub>, CN, F, S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C=O)CH<sub>3</sub>, азетидинила или 3,3-дифторазетидинила, где t фенил необязательно дополнительно замещен 1 или 2 атомами фтора.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой пиридинил, замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из F, ОН, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, циклопропила, О-циклопропила, О-CH<sub>2</sub>-циклопропила, необязательно замещенного 1 или 2 F, О-CH<sub>2</sub>-циклобутила, необязательно замещенного 2 F, OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, азетидинила, 3,3-дифторазетидинила или -SCHF<sub>2</sub>.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  выбраны из одного из следующих:

- a.  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,
- b.  $R^{2a}$  представляет собой водород и  $R^{2b}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил и  $R^{2b}$  представляет собой водород,
- c.  $R^{2a}$  представляет собой галоген и  $R^{2b}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил и  $R^{2b}$  представляет собой галоген,
- d.  $R^{2a}$  представляет собой гидроксид и  $R^{2b}$  и (C<sub>1-6</sub>)алкил, или  $R^{2a}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил и  $R^{2b}$  представляет собой гидроксид,
- e.  $R^{2a}$  представляет собой гидроксид и  $R^{2b}$  и (C<sub>1-6</sub>)галогеналкил, или  $R^{2a}$  представляет собой (C<sub>1-6</sub>)галогеналкил и  $R^{2b}$  представляет собой гидроксид,
- f.  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  каждый независимо выбран из (C<sub>1-6</sub>)алкила,
- g.  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  соединены с образованием спиро 4-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероцикл не замещен или замещен 1, 2 или 3 R<sup>7</sup>, или
- h.  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  соединены с образованием спиро(C<sub>3-8</sub>)циклоалкила, не замещенного или необязательно монозамещенного или дизамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, галогена или ОН.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо выбраны из H и C<sub>1-3</sub>алкила или вместе образуют спиро C<sub>1-6</sub>циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^3$  выбран из

- (1) 4-7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо

выбранных из N, O и S,

(2) 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(3)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероарила, где гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(4)  $-(C_{1-6})$ алкил-арила,

(5)  $-(C_{1-6})$  -гетероциклила, где гетероциклил представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(6)  $-(C_{1-6})$ алкила,

(7)  $-(C_{3-6})$ циклоалкила,

(8)  $(C_{1-6})$ гидроксиалкила,

(9)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ , или

(10)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкила,

(11)  $-(C_{1-6})$ алкил-гетероциклила, где гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где каждый арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил, арил или гетероарил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой

(1) 4-6-членный гетероциклил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

(2)  $-(C_{3-6})$ циклоалкил,

(3)  $-(C_{1-6})$ гидроксиалкил,

(4)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-NR^{8a}R^{8b}$ ,

(5)  $-(C_{1-6})$ алкил- $S(O)_2-(C_{1-3})$ алкил,

(6)  $(C_{1-6})$ алкил-гетероциклил, где гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 гетероатом O,

(7) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или

(8)  $(C_{1-6})$ алкил-гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома N,

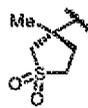
где каждый циклоалкил или гетероциклил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^9$ , и где каждый алкил не замещен или замещен 1, 2 или 3  $R^{10}$ .

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

отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой .

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой



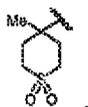
12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой



13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой



14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^4$  представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой H, F, Cl или CN.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой галоген, гидроксильную группу, CN,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или OH,  $-OC_{1-6}$ алкил,  $-OC_{1-6}$ галогеналкил, необязательно замещенный OH,  $-O(C_{1-3})$ алкил- $(C_{3-6})$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя галогеновыми заместителями,  $-OC_{3-6}$ циклоалкил,  $-SO_2NH(C_{1-6})$ алкил,  $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SC_{1-6}$ галогеналкил или  $NH(C=O)C_{1-3}$ алкил,  $(C_{2-6})$ циклический амин, необязательно замещенный одним или двумя галогеновыми заместителями,  $N(C_{1-3})$ алкил,  $-O(C_{3-6})$ циклоалкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^6$  представляет собой F, CN, OH,  $-CH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-OCF_2CH_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_2CHF_2$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCHF_2CH_3$ ,  $OCH_2CF_2CH_3$ ,  $OCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CF_2CHF_2$ ,  $-$ циклопропил,  $-O$ -циклопропил,  $OCH_2$ -циклопропил, необязательно замещенный 1 или 2 F,  $OCH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 F, азетидин, необязательно замещенный 1 или 2 F,  $-SCHF_2$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)_2NHCH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $OCF_2CH_2OH$  или  $-NH(C=O)C_{1-3}$ алкил.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбраны из водорода и циклогексила.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^9$  представляет собой  $=O$ ,  $-OH$ , галоген,  $OC_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкилOH,  $-SO_2(C_{1-3})$ алкил или  $-C_{(1-3)}$ алкил $SO_2(C_{1-3})$ алкил,  $C(O)C_{1-3}$ алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{10}$  представляет собой водород, OH,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , F,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  или  $CH_2SO_2CH_3$ .

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X представляет собой N, Y представляет собой  $C(R^5)$  и Z

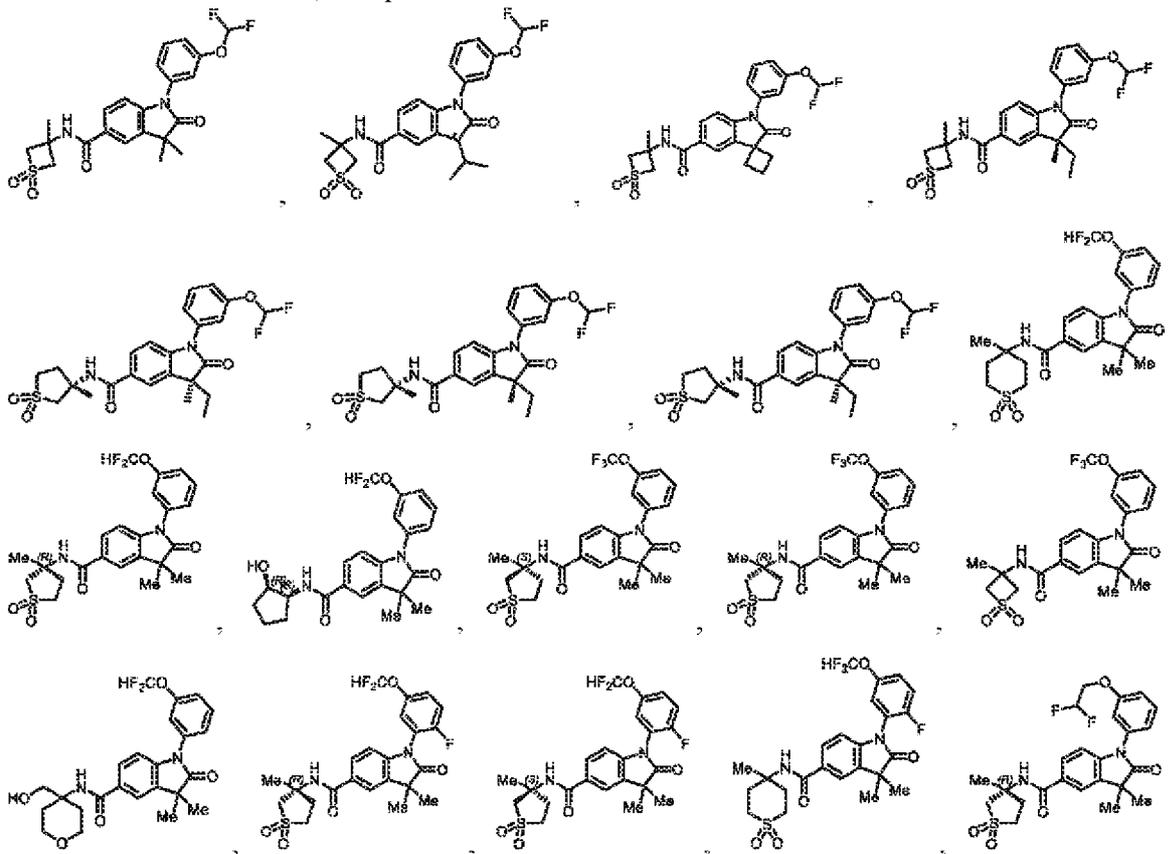
представляет собой  $C(R^5)$ .

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X представляет собой  $C(R^5)$ , Y представляет собой N и Z представляет собой  $C(R^5)$ .

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X, Y и Z каждый представляет собой  $C(R^5)$ .

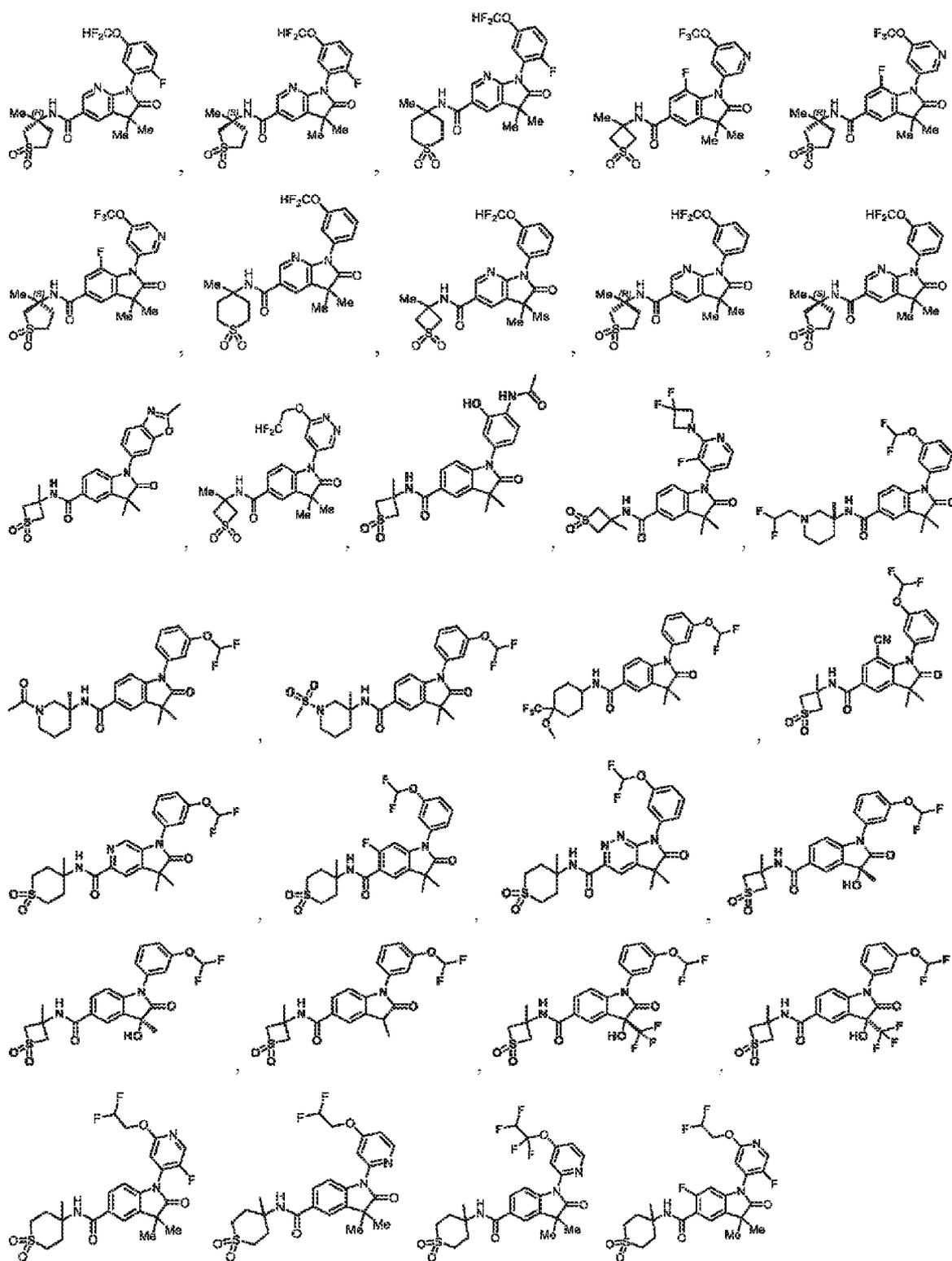
24. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X представляет собой N, Y представляет собой N и Z представляет собой  $C(R^5)$ .

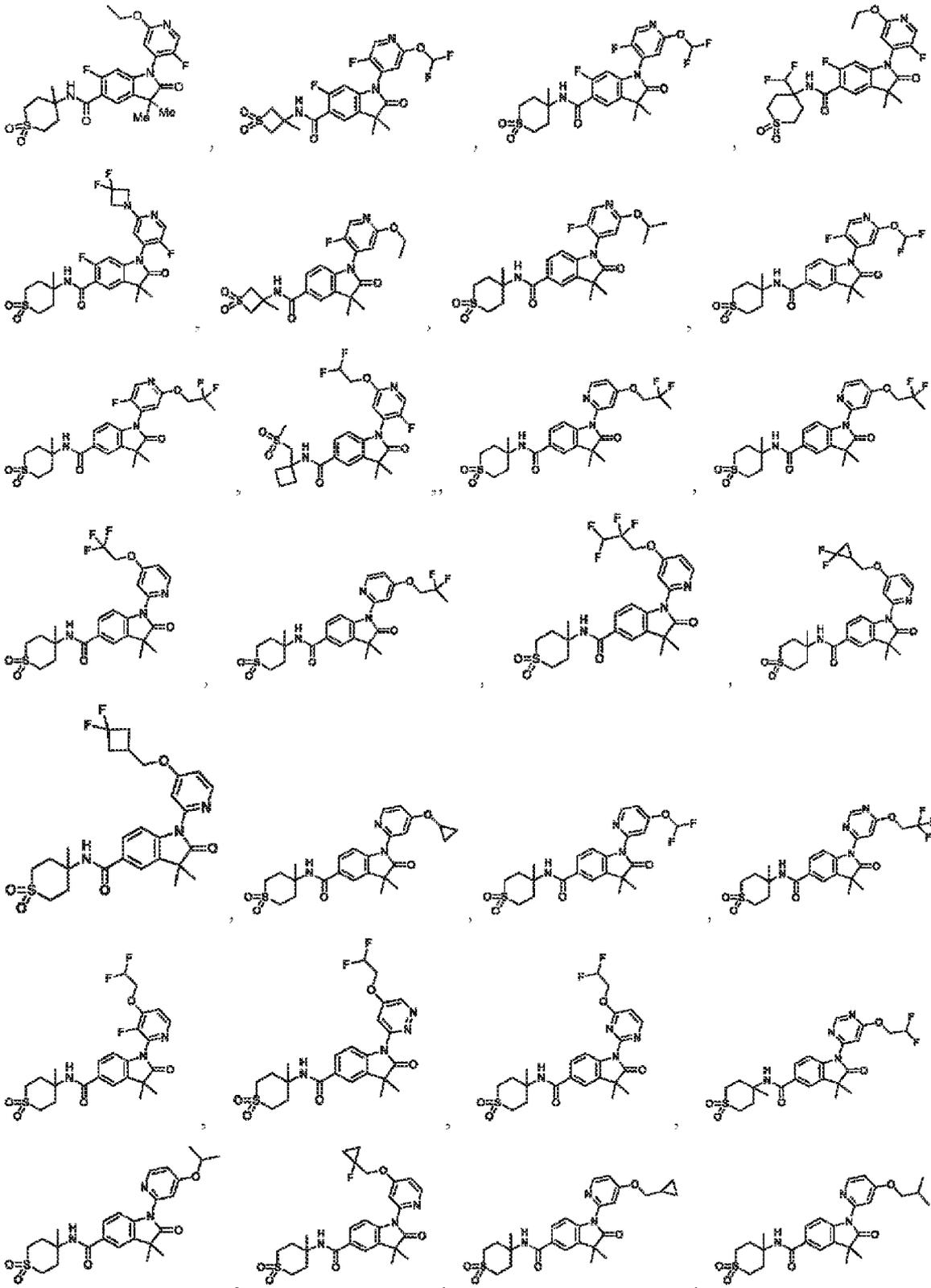
25. Соединение, выбранное из:

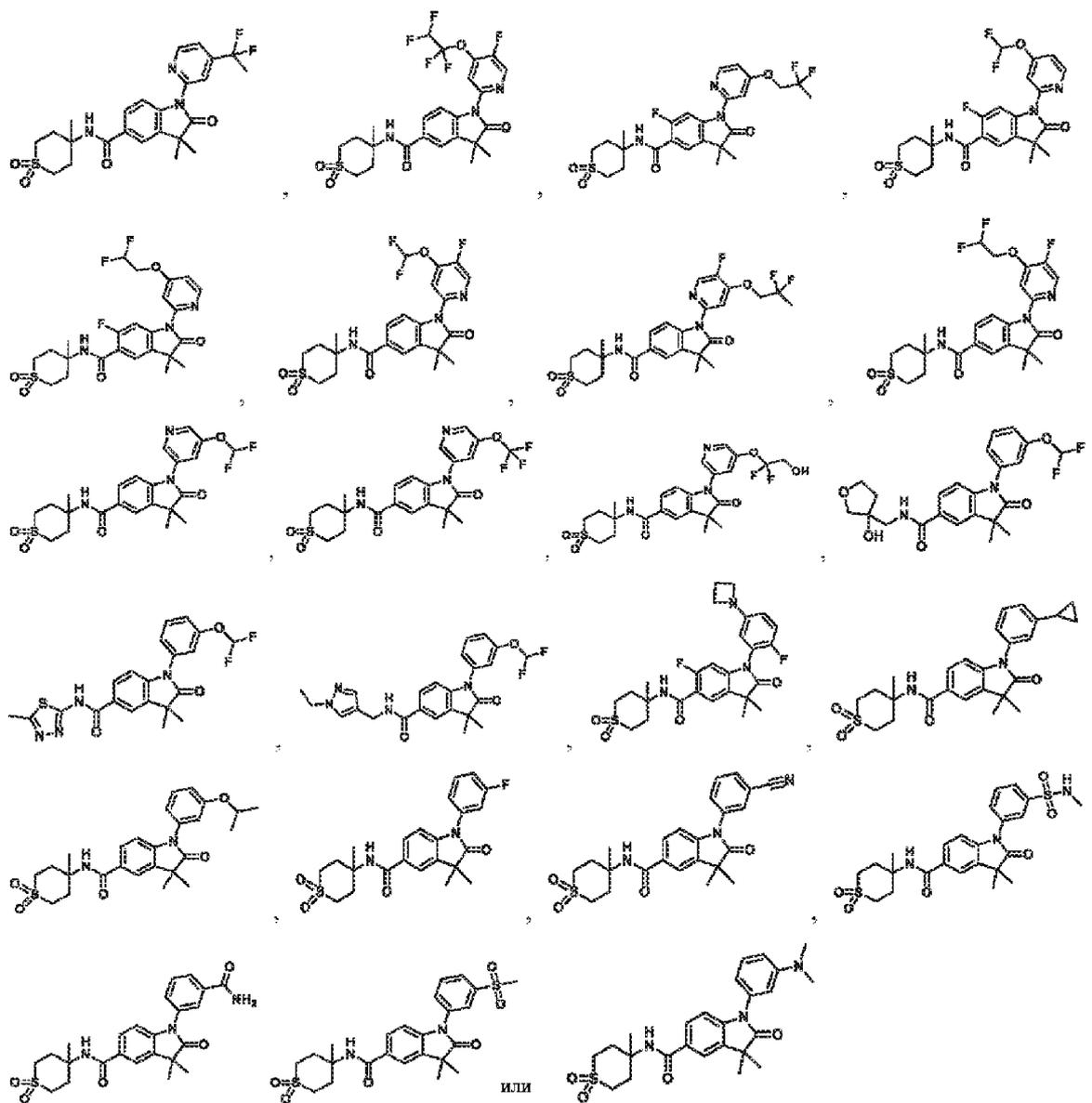












или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой:

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-изопропил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1'-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2'-оксоспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидрофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-этил-3-метил-N-((S)-3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-[4-(гидроксиметил)тетрагидропиран-4-ил]-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,  
 (R)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 (S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-4-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-(3-хинолил)индолин-5-карбоксамид,
- N-[2-(циклогексилсульфамойл)этил]-1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[1-(метилсульфонилметил)циклогексил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3-этил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(циклопропокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[3-(трифторметокси)фенил]индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-(3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил)]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(5-этокси-3-пиридил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(2,2-дифторэтокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифформетилсульфанил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,

- 1-[2-(2,2-дифторэтокси)-5-фтор-4-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2,3-дифтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(2,2-дифторэтокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифформетилсульфанил)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифформетокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(1,1-дифторэтил)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(1,1-дифторэтокси)-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(2,2-дифторэтокси)-2-метил-3-пиридил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- (R)-1'-(3-(дифформетокси)фенил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1-[3-(дифформетокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифформетокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифформетокси)фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1'-[3-(дифформетокси)фенил]-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1'-[3-(дифформетокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1'-[3-(дифформетокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2'-оксо-спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1'-[3-(дифформетокси)фенил]-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1'-[3-(дифформетокси)фенил]-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-карбоксамид,
- 1-(3-(дифформетокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,4R)-4-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,4R)-4-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,4S)-4-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,4S)-4-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,5R)-5-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,5R)-5-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3S,5S)-5-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((3R,5S)-5-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1S,2R)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1R,2R)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1S,2S)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-((1R,2S)-2-(метилсульфонил)циклопентил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-N-(1,1-диметил-2-метилсульфонил-этил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-этокси-5-фтор-4-пиридил)-7-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[5-(дифторметокси)-2-фтор-фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 7-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 7-фтор-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 7-фтор-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]индолин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3R)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид,
- 1-[3-(дифторметокси)фенил]-3,3-диметил-N-[(3S)-3-метил-1,1-диоксо-тиолан-3-ил]-2-оксо-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксамид.
- 3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-[6-(2,2-дифторэтокси)пиридазин-4-ил]-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-2-оксо-индолин-5-карбоксамид,
- 1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,
- 1-(4-ацетидамо-3-гидроксифенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 (R)-N-(1-ацетил-3-метилпиперидин-3-ил)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(3-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 7-циано-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(3-(дифторметокси)фенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-5-карбоксамид,  
 1-(3-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 7-(3-(дифторметокси)фенил)-5,5-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-6-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-карбоксамид,  
 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-(2,2-дифторпропокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридин-2-ил)индолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
 1-(4-циклопропокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)индолин-5-карбоксамид,  
1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксо-1-(5-(трифторметокси)пиридин-3-ил)индолин-5-карбоксамид,  
1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(2-(2,2-дифторэтоксипиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(1-((метилсульфонил)метил)циклобутил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-(2,2-дифторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(2-(2,2-дифторпропоксипиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(5-(2,2-дифторэтоксипиридазин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-(2,2-дифторэтоксипиримидин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(6-(2,2-дифторэтоксипиримидин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(5-(азетидин-1-ил)-2-фторфенил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-изопропоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-((1-фторциклопропил)метокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-изобутоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(4-(1,1-дифторэтил)пиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,  
1-(5-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксипиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(5-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторпропокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-6-фтор-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(дифторметокси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторпропокси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(4-(2,2-дифторэтокси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

N-(4-(дифформетил)-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(2-этокси-5-фторпиридин-4-ил)-6-фтор-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(5-фтор-2-изопропоксипиридин-4-ил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифформетокси)фенил)-N-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифформетокси)фенил)-3,3-диметил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифформетокси)фенил)-N-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-циклопропилфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-изопропоксифенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-фторфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-цианофенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифформетокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксо-3-(трифформетил)индолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифформетокси)фенил)-3-гидрокси-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксо-3-(трифформетил)индолин-5-карбоксамид,

(R)-1-(3-(дифформетокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

(S)-1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-гидрокси-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-(дифторметокси)фенил)-3-метил-N-(3-метил-1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

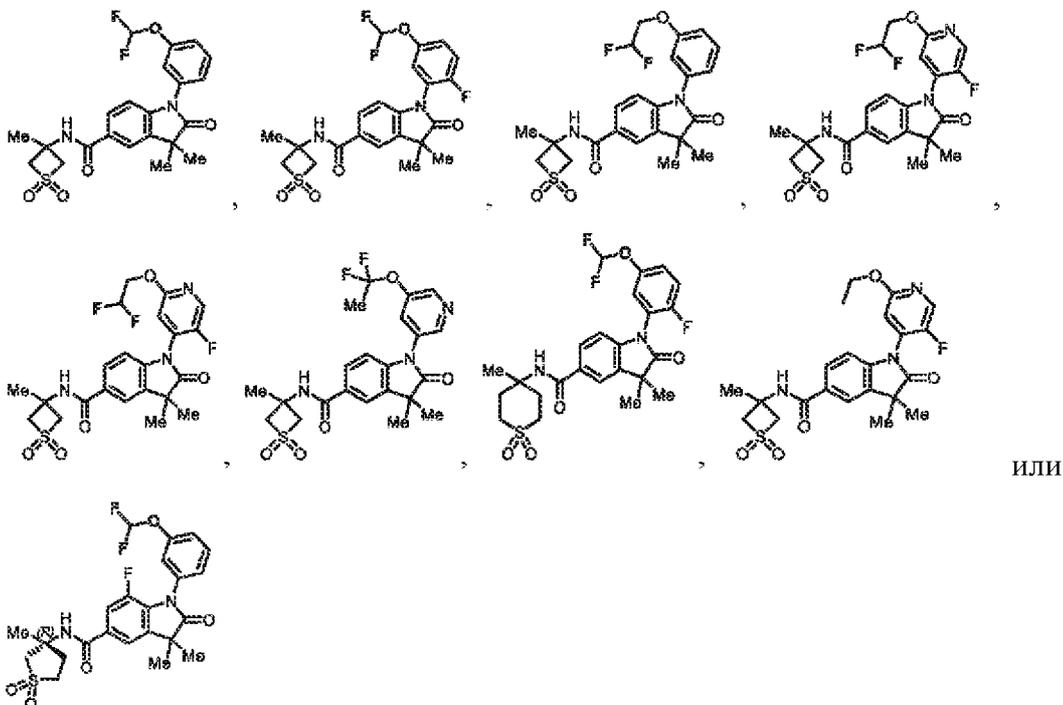
3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

1-(3-карбамоилфенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид,

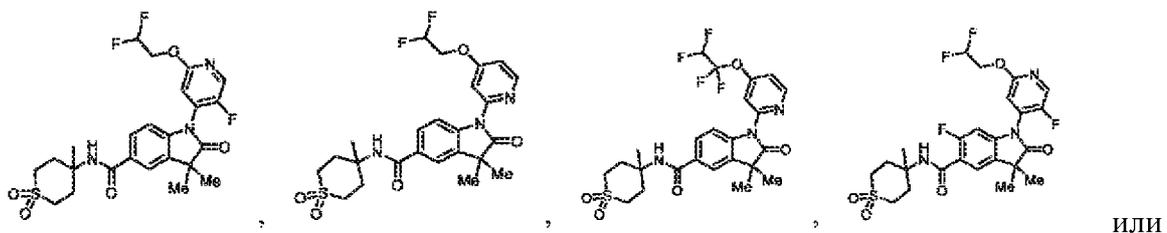
3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид, или

1-(3-(диметиламино)фенил)-3,3-диметил-N-(4-метил-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамид.

27. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой:

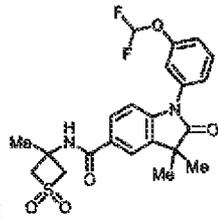


28. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой:



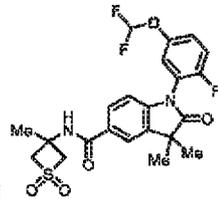
его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



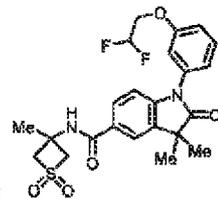
представляет собой

30. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



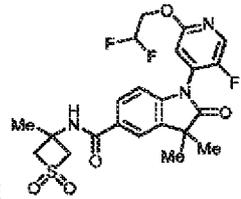
представляет собой

31. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



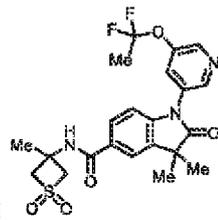
представляет собой

32. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



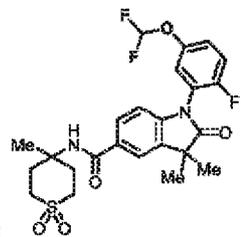
представляет собой

33. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



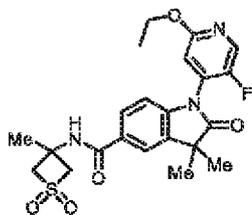
представляет собой

34. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



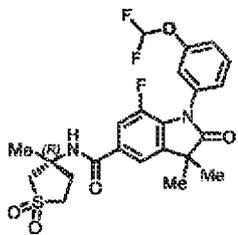
представляет собой

35. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



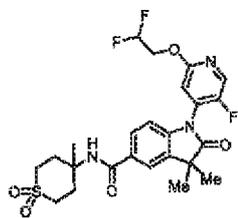
представляет собой

36. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



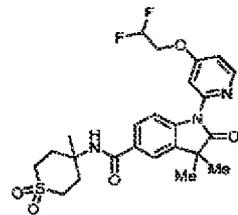
представляет собой

37. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



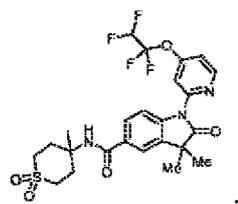
представляет собой

38. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



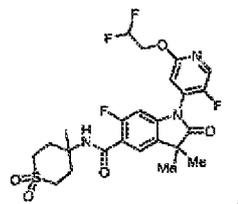
представляет собой

39. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



представляет собой

40. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, которое



представляет собой

41. Композиция для лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний и сердечной недостаточности, содержащая

соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтический носитель.

42. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Способ лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний и сердечной недостаточности, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Применение соединения по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения состояния, выбранного из стеатоза печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, сахарного диабета 2 типа, ожирения, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, снижения когнитивных функций, деменции, сердечно-почечных заболеваний и сердечной недостаточности.